

Aus dem Institut für Theoretische Chirurgie
Kommissarischer Leiter: Prof. Dr. med. M. Rothmund
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg
in Zusammenarbeit mit dem
Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH
Standort Marburg

**Einfluss der perioperativen Volumensubstitution auf den
Verlauf postoperativer Infektionen in klinikmodellierenden
randomisierten Tierstudien (CMRT)**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin
der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt

von
Selim Sevinc
(aus Siegen)

Marburg 2008

**Angenommen vom Fachbereich der Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg
am 24. Januar 2008**

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. med. M. Rothmund
Referent: Prof. Dr. med. I. Celik
Korreferent: Prof. Dr. med. M. Max

***„Jede kleine Erkenntnis hat eine große Befriedigung in sich:
doch nicht als Wahrheit, sondern als Glaube, die Wahrheit entdeckt zu haben!“
Friedrich Nietzsche***

1. Einleitung.....	8
1.1. Sepsis und Volumensubstitution – ein historischer Abriss.....	8
1.2. SIRS.....	11
1.2.1 Pathophysiologie des SIRS.....	13
1.2.2 Multiple Organ Dysfunction Syndrom und Multiorganversagen.....	16
1.3. Die Sepsistherapie.....	19
1.4. Die Volumentherapie.....	22
1.4.1 Pathophysiologie der Volumentherapie.....	22
1.4.2 Primäre Ziele der Volumentherapie.....	24
1.4.3 Kristalloide und Kolloidale.....	25
1.4.3.1 Kristalloide Lösungen.....	25
1.4.3.2 Kolloidale Lösungen.....	26
1.4.3.2.1 Humanalbumin.....	28
1.4.3.2.2 HAES.....	29
1.4.3.2.3 Modifizierte Gelatinepräparationen.....	33
1.4.4 Small volume resuscitation.....	37
1.5. Histamin: Wirkung und Bedeutung im Entzündungsgeschehen.....	38
1.6. CMRT (clinic modelling randomised trial).....	47
1.6.1 Klinischer Bezug.....	47
1.6.2 Defizite verschiedener Tierversuchsmodelle.....	48
1.6.3 Modellierung des klinischen Szenarios.....	48
 2. Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit.....	 50
 3. Material und Methoden.....	 51
3.1. Studiendesign.....	51
3.2. Fallzahlberechnung.....	51
3.3. Versuchstiere.....	52
3.4. Reagenzien und Materialien.....	52
3.5. Stuhlsuspension.....	54
3.6. Antibiotika.....	55

3.6.1	Metronidazol.....	55
3.6.2	Cefuroxim.....	56
3.7	Versuchsablauf am Einzeltier.....	59
3.7.1	Präoperative Phase.....	59
3.7.2	Operative Phase.....	62
3.7.3	Postoperative Phase.....	63
4.	Ergebnisse.....	66
5.	Diskussion.....	78
5.1	Etablierung eines Tiermodells im Rahmen des Sepsisgeschehens in einer klinikmodellierenden randomisierten Tierstudie (CMRT).....	78
5.2.	Kristalloide und Kolloide et vice versa.....	79
5.3.	Interpretation der Ergebnisse.....	83
5.4.	Schlußfolgerung.....	84
6.	Zusammenfassung.....	89
7.	Literaturverzeichnis.....	91
8.	Abbildungsverzeichnis.....	109
9.	Anhang.....	110
9.1	Curriculum vitae.....	110
9.2	Verzeichnis der akademischen Lehrer.....	111
9.3	Ehrenwörtliche Erklärung.....	112
9.4	Danksagung.....	113

Abkürzungsverzeichnis

ASSC	American College of Chest Physicians
BSE	Bovine Spongiforme Encephalopathie
CARS	Compensatory Anti-inflammatory Response
CMRT	clinic modelling randomised trial
CRP	C-reaktives Protein
DAO	Diaminoxidase
DAG	Diacylglycerol
DIC	Disseminated Intravasal Coagulation
ECL	Enterochromaffine-like cells
ELAM-1	Endothelial-Leucocytes Adhesion Molecule - 1
FFP	fresh frozen plasma
HA	Humanalbumin
HDC	L-Histidin-Decarboxylase
HAES	Hydroxyäthylstärke
HES	Hydroxy ethyl starch
HMG1	High Mobility Group-1
ICAM-1	Intracellular Adhesion Molecule 1
ICAM-2	Intracellular Adhesion Molecule 2
IL-1	Interleukin 1
IL-2	Interleukin 2
IL-3	Interleukin 3
IL-5	Interleukin 5
IL-6	Interleukin 6
IL-8	Interleukin 8
IL-12	Interleukin 12
IL-1RA	Interleukin-1-Rezeptor-Antagonist
IP3	Inositoltrisphosphat
iNOS	induzierte Stickstoffmonoxid-Synthetase
LFA-1	Lymphocytes function-associated antigen 1
LPS	Lipopolysaccharid
KOD	Kolloid-osmotischer Druck
MAC	Membrane Attack Complex

MAO	Monoaminoxidase B
MARS	Mixed Antagonistic Response Syndrome
MBP	Mannose Bindendes Protein
MIF	Macrophage-migration Inhibitory Factor
MODS	Multiple Organ Dysfunction Syndrome
MOV	Multiorganversagen
NK-Zellen	Natural Killer Cells
NO	Stickstoffmonoxid
PCWP	Pulmonary Capillary Wedge Pressure
PAF	Plättchen Aktivierender Faktor
PGE	Prostaglandin E2
PGF2- α	Prostaglandin F2 alpha
PCR	Polymerase chain reaction
RANTES	Regulated on Activation, Normal T Expressed and Secreted
PCWP	pulmonary capillary wedge pressure
SCCM	Society of Critical Care Medicine
SVK	Schwanzvenenkatheter
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
TNF- α	Tumor Necrosis Factor alpha
TREM-1	Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells 1
VCAM-1	Vascular Adhesion Molecule
VLA-4	Very Late Antigene 4
vWF	von Willebrandt Faktor

1. Einleitung

1.1 Sepsis und Volumensubstitution – ein historischer Abriss

„Eine Sepsis liegt dann vor, wenn sich innerhalb des Körpers ein Herd gebildet hat, von dem konstant oder periodisch pathogene Bakterien in den Blutkreislauf gelangen und zwar derart, dass durch diese Invasion subjektive und objektive Krankheitserscheinungen ausgelöst werden.“ (Schottmüller 1914) Dieser Ausspruch ist Hugo Schottmüller (1867 – 1936) zu verdanken, dem es 1914 erstmals gelang, den Grundstein für einen modernen Sepsisbegriff zu legen – dies wurde auch bekannt als sogenanntes Schottmüller'sches Trias: *„Herd – Streuung – Systemischer Effekt.“*

Im Verlauf der Zeit hat jedoch das Verständnis für das Phänomen Sepsis einen Wandel durchlaufen und muss nun als akute, systemische, inflammatorische Wirtsantwort auf ein infektiöses Agens angesehen werden, die eine akute infektionsortferne Organfunktionsstörung auslöst – *„remote organ failure“* (Fry et al 1980).

Trotz Einführung der antiseptischen Verfahren war weiterhin die Letalität der Sepsis in der prä-antibiotischen Ära immens hoch – nahezu 100%. Erst nach dem 2. Weltkrieg konnte schließlich durch den Einsatz von Antibiotika die Sterblichkeitsrate kontinuierlich gesenkt werden. Nichtsdestotrotz stellt die durch Sepsis bedingte Morbidität und Mortalität weiterhin eine klinische und zweifelsohne eine sozioökonomische Herausforderung dar. Neben der aktuellen Mortalitätsrate, die zwischen 20 – 50 % je nach Literaturangabe schwankt (Weigand et al. 2003), betragen allein in Deutschland die Kosten der Sepsisbehandlung ca. 1 - 2,25 Mrd. € / Jahr. Pro Tag entspricht dies einer Kostenbelastung von 23 200 € für das deutsche Gesundheitssystem (Moerer et al 2002). Täglich sterben weltweit ca. 1400 Menschen an einer Sepsis und ihren Komplikationen, auf das Jahr hochgerechnet sind dies ca. 1,5 Millionen Menschen, die den Kampf gegen die Sepsis verlieren. In den USA erkrankten 751.000 Menschen pro Jahr, welches einer Inzidenz von 300 pro 100.000 Einwohner entspricht. Damit gehört die Sepsis zu eine der häufigsten Todesursachen auf der Intensivstation (Schuster 1999, Angus 2001).

Aus einer repräsentativen französischen Multicenterstudie geht hervor, daß ca. 50 % der Fälle von Sepsis außerhalb des Krankenhauses erworben wird, während es sich beim Rest um nosokomiale Infektionen handelte, von denen wiederum 25 % auf Intensivstationen erworben wurden (Brun Buisson et al, 1995).

In Anbetracht der Tatsache, dass, der Entwicklung neuer, potenterer Antibiotika trotzend, die Entwicklung mikrobieller Resistenzen, Älterwerden der Bevölkerung und die Zunahme immunsupprimierter (onkologischer) Patienten gegenüberstehen, überrascht es nicht, dass in den letzten Jahren die Inzidenz der Sepsis wieder ansteigt, die Letalität der Sepsis jedoch nahezu gleich bleibt (Wahl et al. 2003).

Entsprechend der oben aufgeführten Daten ist es unabdingbares Ziel, daß Diagnostik und Therapie einer Sepsis in ihrer Ausführung so optimiert sein müssen, um mit geringem (hier: kostengünstigem) Einsatz größtmögliche Effektivität zu erzielen.

Der Einsatz von Volumensubstitutionsmitteln gehört zu den wichtigsten und ältesten Säulen in der Therapie septischer Patienten.

Der englische Arzt Thomas Latta (1793 – 1833) kann als der eigentliche Vater der modernen Volumentherapie angesehen werden, da er als erster Cholerakranken 10 l Salzlösung intravenös verabreichte und so einige seiner Patienten vor dem sicheren Tod retten konnte (Latta 1831). Die Schlußfolgerungen Lattas bei Patienten, denen er nicht helfen konnte, gerieten lange Zeit in Vergessenheit, nämlich, *erstens: das verabreichte Infusionsvolumen war zu gering, zweitens der Zeitpunkt der Infusionstherapie war zu spät und drittens: die Grunderkrankung der Patienten war so schwerwiegend, daß die Infusionstherapie ohne Erfolg blieb*. Erst während und nach dem deutsch-französischen Krieg 1870/71 griff man diese Gedanken wieder auf. Der renommierte Chirurg Ernst von Bergmann (1836 – 1907) konstatierte in seinen Kriegberichten, daß *„viele der Verwundeten überlebt hätten, (...) wenn der Flüssigkeitsbestand des Körpers schnell genug aufgefüllt worden wäre“*.

Um die Jahrhundertwende standen den Klinikern lediglich Elektrolyt- und Zuckerlösungen zur Behebung von Volumenmangelzuständen (wie z. B. durch Blutverlust) zur Verfügung (Wiebecke et al. 2004). Die ersten Kochsalz (NaCl)-Infusionen wurden eingeführt im Jahre 1879 (Konecker H et al. 1879). Die ersten standardisierten Kochsalzlösungen wurden hergestellt, nachdem der holländische Physiologe Hartog Jacob Hamburger (1859 – 1925) nachgewiesen hatte, daß 0,9 %-

ige Kochsalzlösung für Erythrozyten isotonisch ist. Wenige Jahre später wurde durch Sidney Ringer (1835 – 1910) mittels tierexperimenteller Untersuchungen eine Vollelektrolytlösung hergestellt und eingeführt, die nach Wunsch mit Natriumlaktat abgepuffert werden konnte und im Vergleich dem physiologischen Milieu des Blutes näher stand (Ringer 1882, 1882, 1885). Schnell wurde herausgefunden, daß ein länger anhaltendes Auffüllen des Blutvolumens mit reinen Salzlösungen auf Dauer nicht möglich war. Erst dem Physiologen Ernest Henry Starling (1866 – 1927) und seinem Mitarbeiter Bayliss Maddock Bayliss (1860 - 1924) gelang es 1896, die Bedeutung des kolloidosmotischen Drucks für Volumensubstitutionsmittel zu beweisen (Starling EH 1895/96). Die ersten tierexperimentellen Studien versuchten zwar durch Zugabe von verschiedenen organischen Kolloiden wie z.B. Milch, hochmolekularen Peptonen, Gelatine oder Albumin einen ausreichenden kolloidosmotischen Druck der Volumenersatzmittel zu erreichen (Amberson 1937). Doch im praktischen Einsatz wurde den Mitteln der Erfolg versagt, da die Infusionstherapie sehr nebenwirkungsreich war. Gelatinehaltige Volumenersatzmittel wurden durch James Joseph Hogan (1872-1942) eingeführt, jedoch mit einem extrem ungünstigen Nebenwirkungsprofil (Tetanusbazillen und Anthraxsporen).

Die Ursprünge der heute unter dem Namen „small-volume resuscitation“ bekannten Therapieform sind zur Zeit des 1. Weltkriegs (1914 – 1918) zu suchen. Die Berliner Chirurgen Franz Schück (1888-1958) und Erich Simenauer (1901 – 1988) und der aus Westfalen stammende Chirurg Friedrich Hercher (1881 – 1958) waren die ersten, die hypertone Kochsalzlösungen erfolgreich einzusetzen wußten. Nichtsdestotrotz geriet auch dies Prinzip bis in die späten 1980er Jahre in Vergessenheit.

Insbesondere zu Beginn des zweiten Weltkriegs (1939-1945) wurden die Forschungsarbeiten durch deutsche Militärmediziner bezüglich der Herstellung chemisch indifferenten Kolloide intensiviert. Ein sehr bekanntes Beispiel war das sog. „Periston“ (Polyvinylpyrrolidon), das durch den Ludwigshafener Chemiker Walter Reppe (1892-1969) entwickelt und breite Anwendung fand. Ab 1944/45 wurden schließlich dextranhaltige Volumenersatzmittel eingesetzt.

Bis heute ist die Entwicklung neuer Präparate noch nicht abgeschlossen (Görig 2001) und dies ist nicht zuletzt der Grund dafür, weshalb derzeit eine intensive Diskussion geführt wird, welchen Formen des Volumenersatzes innerhalb des Sepsisgeschehens

der Vorzug gegeben werden sollte. Die modernen Volumenersatzmittel werden weiter unten beschrieben.

In Antizipation der nachfolgenden Abhandlung wird die Kontroverse bezüglich der korrekten, adäquaten Volumensubstitutionstherapie, welche zweifellos einen Grundpfeiler der Sepsistherapie darstellt, zu diskutieren sein.

1.2 SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome)

Es ist eine nicht zu verleugnende Tatsache, dass im Vergleich zu der sich rasch entwickelnden Intensiv- und Apparatedizin, die Letalität im Rahmen der Sepsis und des septischen Schocks mit 20 – 50 % eine bisweilen nicht zufriedenstellende Situation darstellt. Zumal diese Letalitätsrate seit Einführung der Cephalosporine in den 70er Jahren sich eingestellt hat und seit je her den neusten Entwicklungen trotzend konstant auf diesem Level verweilt.

Fakt ist, dass, bedingt durch die Komplexität dieses Krankheitsbildes, das Management des septischen Patienten eine große Herausforderung für Mediziner unserer Zeit darstellt. Diese Herausforderung beginnt mit der Diagnosesicherung, führt über die Wahl des Therapiemodus bis hin zur Nachsorge.

Einen ersten Schritt zur Optimierung der Diagnosesicherheit stellt die Aufstellung von Kriterien dar, anhand derer man zügiger eine adäquate Therapie einleiten kann. Der folgende Abschnitt erläutert die Entwicklung von Diagnosekriterien:

Der Begriff des SIRS wurde durch die ACCP/SCCM Konsensuskonferenz 1991/1992 eingeführt, um eine uniforme, lebensbedrohliche systemische Entzündungsreaktion(-antwort) ungeachtet welcher Genese zusammenfassend zu beschreiben (Bone et al. 1992).

Eine SIRS wird folgendermaßen definiert:

Diese Entzündungssituation muss *mindestens zwei* der folgenden Kriterien erfüllen:

1. Hyperthermie $>38^{\circ}\text{C}$ bzw. Hypothermie $<36^{\circ}\text{C}$

2. Tachycardie mit einer Herzfrequenz > 90

3. Tachypnoe mit einer Atemfrequenz $> 20 / \text{min}$

oder: PaCO_2 -Partialdruck $< 32 \text{ mmHg}$, oder: $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 200$ bei maschineller Beatmung

4. Leukozytenzahl $> 12/\text{nl}$ bzw. $< 4/\text{nl}$

oder bei normwertigen Leukozytenzahlen Linksverschiebung $> 10\%$

(stabkernige neutrophile Granulozyten, unreife Formen)

Sepsis:

Ausgehend von diesem Begriff der SIRS wird nun, falls eine infektiöse Genese klinisch

(u. a. durch Blutkultur, Urinkultur, PCR, Bronchialsekret usw.) gesichert ist, dieses systemisch-inflammatorische Geschehen als *Sepsis* definiert. Die geforderten Kriterien gleichen den obengenannten, mit der Voraussetzung, dass wiederum mindestens zwei Bedingungen erfüllt sind, die durch das infektiöse Agens bedingt sind.

Schwere Sepsis („severe sepsis“):

Erweiternd wird nun von „*schwerer Sepsis*“ gesprochen, falls sich zusätzlich eine Hypotension, eine Hypoperfusion mit konsekutiver Organdysfunktion einstellt. Begleitend hinzukommen können Lactatacidose, Oligurie ($< 30 \text{ ml} / \text{h}$) und akute Veränderung des mentalen Status (z. B. Verwirrung) ohne andere Ursache.

Septischer Schock:

Der „*septische Schock*“ ist definiert als weiter fortbestehende Hypotension (systolischer Blutdruck $<90 \text{ mmHg}$ oder eine Reduktion um 40 mmHg vom Ausgangswert), Hypoperfusion und Organdysfunktion trotz adäquater Volumensubstitution und Einsatz von Catecholaminen (Vasopressoren). Wenn dieser

Zustand länger als 1 h andauert, wird von einem *refraktärem septischen Schock* gesprochen.

Entscheidend für den Verlauf, der Therapie und der Prognose der Sepsis ist die frühestmögliche Lokalisation des primären Infektionsortes und die Anzahl der betroffenen Organe mit drohendem Funktionsversagen. Hier sind an erster Stelle zu nennen die Lunge (Pneumonie), Abdomen (Peritonitis) und Urogenitaltrakt (Urosepsis). In 20 – 30 % der Fälle bleibt der primäre Infektionsort unbekannt.

Der Anteil bezüglich gramnegativer und grampositiver Erreger ist als gleich hoch anzusehen, ca. 14 % weisen Mischinfektionen auf, ein Restanteil von 5 % sind auf Candida-Spezies zurückzuführen (Boschud et al 2001).

1.2.1 Pathophysiologie des SIRS / Sepsis

Die Belastung des menschlichen Organismus mit Bakterien, Viren, Pilzen oder Parasiten führt zu einer Aktivierung verschiedener Kaskaden (wie beispielsweise Komplement, Gerinnung, ...), die eine systemische Entzündungsreaktion hervorrufen und miteinander in Wechselbeziehung stehen. Im Rahmen einer SIRS kann aber die Ursache auch anderer, nicht-infektiöser Natur sein, wie z. B. großflächige Verbrennungsverletzungen oder andere Unfalltraumata.

Am Beispiel der bakteriellen Infektion ist die Pathophysiologie der SIRS respektive der Sepsis am besten und am anschaulichsten zu erläutern:

Die Aktivierung einer der gerade erwähnten Kaskaden wird z.B. initiiert durch Lipopolysaccharide (LPS, auch Endotoxine genannt), die durch ein sog. LPS-bindendes Protein (LBP) zu spezifischen Oberflächenrezeptoren wie CD14 und / oder „*toll-like receptor*“-Familie tragenden Monozyten, Makrophagen oder neutrophilen Granulozyten, aber auch zu Endothelzellen, transportiert werden. Die Zellen werden so zur Ausschüttung von Mediatoren wie TNF- α , Interleukin-1 β , „*macrophage migration inhibitory factor*“ (MIF), „*high mobility group-1*“ (HMG-1) angeregt (Calandra et al 2000, Wang et al 1999). Andere angeborene

Immunmechanismen, die mikrobielle Moleküle erkennen, sind zum Beispiel Komplement, Mannose-bindendes Protein (MBP) oder C-reaktives Protein (CRP).

Entscheidend ist nun, dass die Ausschüttung dieser sogenannten proinflammatorischen Cytokine zu einer die Synthese weiterer proinflammatorischer Cytokine (Interleukin-6, Interleukin-8, PAF, Eicosanoidabkömmlinge, usw. ...) antreibt und zum anderen die Expression von Adhäsionsmolekülen (Integrinen), TREM-1 (Bouchon 2001) und die Bildung von Sauerstoffradikalen forciert. Damit wird die Grundlage der Entzündungsreaktion gebildet (Weigand 2000).

Die aktivierten neutrophilen Granulocyten (respektive Makrophagen/Monozyten) durchlaufen bestimmte Phasen der Gewebsinvasion, zuerst die *Margination*, dann die *endothelial-leukozytäre Adhäsion* via ICAM-1, ICAM-2, VCAM-1 und E-Selektine (auf endothelialer Seite) und β_{1+2} -Integrine wie LFA-1, MAC1, VLA4 und L-Selektin auf leukozytärer Seite, darauffolgend die *Emigration* durch bereits entstandene zelluläre Endothellücken und schlussendlich die *Wanderung längs eines Chemotaxingradienten* (angelockt durch Chemotaxine wie z. B. IL-8, PAF, Leukotrien B₄ oder C5a) zum Ort der Gewebsschädigung

Neben dieser zellulären Immunantwort wird auch die humorale Abwehr in Form Komplementsystem, Gerinnungssystem und Kallikrein-Kinin-System in Gang gesetzt. Das Komplementsystem wird vornehmlich über den alternativen Weg via C3a, C3b und C5a aktiviert, die gebildeten Komponenten wirken als Anaphylatoxine, Chemotaxine und dienen zur Opsonisierung für den „membrane attack complex“ (MAC) (Böcker 1997).

Die Gerinnungskaskade wird durch die Aktivierung des HAGEMAN-Faktors (Faktor XII) angestoßen, damit ist zum einen der intrinsische Weg aktiviert und zum anderen wird hierüber das Kallikrein-Kinin-System und ebenso das Fibrinolyse-System in Gang gesetzt. Letzteres kann fatal bedingt durch eine disseminierte intravasale Gerinnung (DIC) ausgelöst werden

Verbrauchskoagulopathie mit hämorrhagischer Diathese münden, die sicher letal endet.

Die ausgeschütteten proinflammatorischen Mediatoren führen zur generalisierten Schädigung der Endothelzellen, dabei wird via Interleukin 6 sog. Tissue-factor freigesetzt, der mit Faktor VIIa einen Komplex bildet und so die Faktoren X und IX aktiviert und somit die intravaskuläre Gerinnungskaskade in Gang gesetzt .

TNF- α , Interleukin-1 β und Endotoxin sind in der Lage, NO-Synthetase (iNOS) zu induzieren, dies führt zu einer übermäßigen Produktion von NO, was konsekutiv eine exzessive Vasodilatation mit Blutdruckabfall nach sich führt. Dies wird dann als relativer Volumenmangel bezeichnet, weil es zu einem Pooling kommt.

Gebietsweise führen diese inflammatorischen Mediatoren zur Vasodilatation (PGE₂, Prostacyclin), Vasokonstriktion (Thromboxan A₂, PGF_{2 α}) und zur Ausbildung von Shunts.

Weiterhin ist bedingt durch die veränderte Gerinnungssituation auf die Ausbildung von Mikrothromben (Störung der Mikrozirkulation) und der Steigerung der Gefäßpermeabilität (sog. „leaking“) mit Ödembildung hinzuweisen. Das heißt, es kommt zu einer Flüssigkeitsverschiebung aus dem Intravasalraum in das Interstitium mit sich ausbildendem intravasalen Volumenmangel. Hier herrscht nun ein absoluter Volumenmangel.

Die zu beobachtende *Frühletalität* im Rahmen der SIRS geht zu Lasten der Haupttodesursache: das Kreislaufversagen! Falls es bedingt durch die verbesserten Therapiemöglichkeiten in der Frühphase (siehe unten) von den Patienten überlebt wird, kommt es nun zur Ausschüttung von antiinflammatorischen Faktoren wie z. B. Interleukin 4, Interleukin 10, Interleukin-1-Rezeptorantagonisten (IL-1RA), Cortison und Adenosin. Diese antiinflammatorische Kompensationsreaktion wird als Erweiterung zum SIRS-Begriff nun als CARS („*compensatory anti-inflammatory response*“) bezeichnet. Gefährdend kann nun ein Überschießen dieser Gegenregulation sein, die die Patienten in eine Form der Immunsuppression bis hin zu einer Immunparalyse (Anergie-Phänomen) führt. Somit können Sekundär- /

Superinfektionen die Patienten besonders gefährden und tatsächlich trägt diese Phase begleitet durch Sekundärkomplikationen ganz erheblich zur *Spätletalität* der Sepsis bei.

Eine weitere Möglichkeit ist, dass SIRS und CARS sich zeitlich überlagern bzw. sich im Verlauf schnell abwechseln. Dieses Phänomen wird als MARS („*mixed antagonistic response syndrome*“) bezeichnet (Weigand 2003)

1.2.2 Multiple Organ Dysfunction Syndrome (MODS) und Multiorganversagen (MOV)

Das „Multiple Organ Dysfunction Syndrome“ (MODS) wird definitionsgemäß als „eingeschränkte Funktion zweier oder mehrerer Organsysteme“ angesehen und als Vorstufe des Multiorganversagens (MOV) betrachtet (Baue 1975). Das MOV beschreibt das gleichzeitige oder sequentielle Versagen von mindestens zwei lebenswichtigen Organsystemen, so dass ohne intensivmedizinische Intervention die Homöostase des Organismus nicht aufrechterhalten werden kann.

Das MODS/MOV stellt eine häufige Komplikation des septischen Schocks dar und besitzt diesbezüglich eine hohe Mortalität.

Pathogenetisch werden vier Mechanismen zur Entwicklung eines Multiorganversagens als konstitutiv betrachtet. Hierzu gehört zum einen die inflammatorische Reaktion, in der es (1.) zur Ausschüttung pro- und antiinflammatorischer Cytokine kommt. Es kommt zur Gerinnungs- und Fibrinolyseaktivierung mit Schädigung des Endothels. Dies führt dann (2.) zur Störung der Mikrozirkulation und Perfusion mit konsekutiver Gewebshypoxie. Dies betrifft insbesondere das Splanchnicus-Gebiet und führt (3.) zur Translokation von Bakterien aus dem Gastrointestinaltrakt in das systemische Blut. Schlussendlich kommt es (4.) zur direkten Schädigung von Zellen und Zellverbänden und somit zum Untergang funktionellen Gewebes.

Die Hauptursache zur Entwicklung eines MODS/MOV wird als die durch einen septischen Schock ausgebildete Gewebshypoperfusion und konsekutiv entstehende -hypoxie angenommen. Sie sind Resultat einer veränderten Immunantwort

(Zytokine, Proteasen, Lipoxxygenasen, O₂-Radikale) und der Präsenz von Endo- und Exotoxinen.

Die Schwere eines MODS oder MOV kann anhand verschiedener Scores dokumentiert und eingeschätzt werden. Der hierfür am häufigsten angewandte Score ist der Multiple Organ Failure (MOF) Score nach Goris. Eine Graduierung des sepsisinduzierten MODS ist anhand des SOFA-Scores möglich. MODS ist die häufigste Todesursache auf Intensivstationen (Pilz 1998).

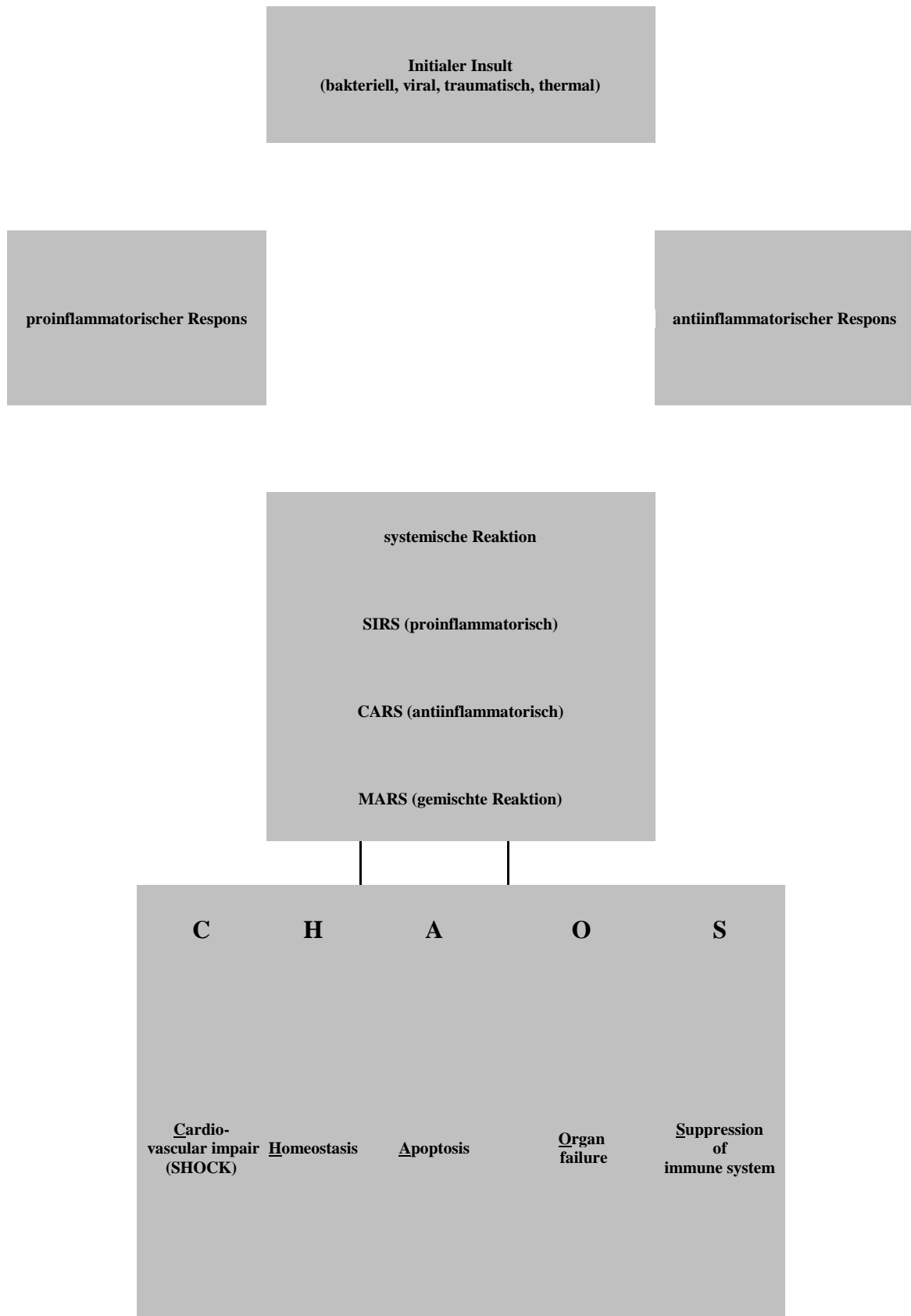


Abbildung 1: Sepsisstadien modifiziert nach BONE 1996

1.3 Die Sepsis-Therapie

Im Allgemeinen unterteilt man die Therapie der Sepsis in kausale, supportive und neue, adjuvante Maßnahmen. Die kausale Therapie der Sepsis beruht bisweilen auf vier Säulen, die im Folgenden kurz dargestellt werden sollen:

1. Herdsanierung (chirurgisch)
2. Kreislaufstabilisation (Volumensubstitution, wenn nötig mit Catecholaminen)
3. Antiinfektiöse Therapie (Antibiotika, Virostatika, Antimykotika, ...)
4. Sicherung respektive Ersatz der Organfunktion, sog. „Organsupport“ (Beatmung, Dialyse, enterale Ernährung über duodenale Sonden.)

Es ist unabdingbar, dass zum frühestmöglichen Zeitpunkt der Infektionsherd instrumentell bzw. chirurgisch eliminiert wird (International Sepsis Forum 2001), dazu gehören explorative Laparotomien, Abszessdrainagen, Nekrosektomien, radikale Ausräumung von Eiterherden und ggf. Amputationen.

Zur Kreislaufstabilisierung muss ein ausreichender mittlerer arterieller Perfusionsdruck (70 – 90 mmHg) gesichert werden, dies gelingt durch optimale Volumensubstitution, Anheben des erniedrigten peripheren Widerstands und letztendlich durch Einsatz überwiegend α -adrenerger und β_1 -sympathomimetischer Catecholamine wie sie bei bis zu 60 – 70 % der septischen Patienten zum Einsatz kommen (Müller-Werdan 2003).

Entscheidend bei der Volumensubstitution ist die Frage nach dem optimalen Flüssigkeitsvolumen und mit welchen Volumensubstitutionsmitteln dies zu erreichen ist.

Zur Überwachung des Volumenzustands sollte man daher vornehmlich folgende Werte im Auge behalten:

1. zentralvenöser Druck (ZVD)
2. Herzfrequenz
3. arterieller Mitteldruck
4. pulmonal-kapillärer Verschlussdruck (PCWP)
5. Urinproduktion (Diurese)

Beim PCWP ist der zu erreichende Zielwert abhängig vom Zustand des Patienten, bei weniger komplizierten Verläufen sind Werte zwischen 12 – 15 mmHg und bei komplizierteren Verläufen sogar Werte um 18 mmHg anzustreben.

Falls durch Volumenoptimierung kein sicherer Perfusionsdruck erreicht werden konnte, müssen Substanzen wie Noradrenalin (bzw. Noradrenalin und Hydrocortison) benutzt werden, um den peripheren Widerstand zu heben. Weiterhin werden β 1-sympathomimetische Catecholamine eingesetzt, hierbei sind Dobutamin und Adrenalin Mittel der Wahl.

Bezüglich der Wahl des Antibiotikums kann man folgendes feststellen: Sepsisherd und verursachender Erreger sind meist anfangs gar nicht bekannt, daher ist es von äußerster Wichtigkeit, **vor** Antibiotikaapplikation Blutkulturen (2 – 3 Sets) abzunehmen und initial eine Antibiotikakombination zu wählen, die ein breites Erreger-Spektrum „abdeckt“ - kalkulierte Antibiotikatherapie nach den Richtlinien der Paul-Ehrlich-Gesellschaft (Bodmann et al 2001, 2004). Somit wird man einer erhöhten Letalität zuvorkommen (Valles et al. 1997, Meehan et al 1997, Wheeler et al 1999). Vorsicht ist geboten, falls es zur unerwünschten Wirkungen kommt wie durch antibiotikabedingte vermehrte Endotoxinfreisetzung, dies kann zur Verschlechterung der Allgemeinsituation führen (Natanson et al 1990, Shenep et al 1984). Später (nach Antibioogramm / Resistogramm) kann die Kombination im Sinne einer gezielten Antibiotikatherapie dem Erreger angepaßt werden.

Der Einsatz von Drotrecogin alfa (aktiviertes Protein C) findet in letzter Zeit immer mehr Anwendung vor allem bei erwachsenen Patienten, die sich in der Frühphase der Sepsis befinden. Innerhalb der PROWESS-Studie (1998 – 2000) wurde eine Erniedrigung der 28-Tage Mortalität um über 6,1 % festgestellt. Zurückzuführen war dieses Ergebnis auf die antiinflammatorische, antithrombotische und profibrinolytische Wirkung des Drotrecogin alfa (Bernard et al 2001).

Unter der supportiven Therapie versteht man alle intensivmedizinischen Maßnahmen, die zur Wiederherstellung der Homöostase, Aufrechterhaltung der Gewebeoxygenierung und der Kompensation gestörter Organfunktion dienen. Hierzu gehören Maßnahmen wie maschinelle Beatmung, Dialyse, Hämofiltration oder adäquate parenterale Ernährung. Eine nicht zu unterschätzende Bedeutung im Rahmen der intensivmedizinischen Therapie von Sepsispatienten ist der Intensivpflege beizupflichten.

1.4 Die Volumentherapie

1.4.1 Pathophysiologie der Volumentherapie

Die Volumentherapie hat nicht nur Effekte auf die Makro- und Mikrozirkulation, sondern auch auf die rheologischen Eigenschaften des Blutes, den Hb-Gehalt und auf den kolloidosmotischen Druck (KOD) insbesondere bei einem „*capillary leakage syndrome*“ im Zusammenhang mit einem Schockgeschehen.

Die durch die Volumenapplikation verursachte Hämodilution führt zum Hb-Abfall, der arterielle O₂-Gehalt sinkt, im Gegenzug jedoch reduziert sich die Blutviskosität, was wiederum die rheologischen Eigenschaften des Blutes verbessert.

Ein entscheidender Punkt im Rahmen der Volumentherapie ist der vorliegende Zustand an den Kapillaren, insbesondere im Schockgeschehen. Die an diesem Ort wirkenden sogenannten Starling-Kräfte bestimmen letztlich, ob es zu einem Flüssigkeitsverlust beispielsweise in Form von interstitiellen Ödemen kommt. Zu den Starling-Kräften werden gerechnet zum einen die hydrostatische Druckdifferenz (intrakapillärer Druck minus interstitieller Druck) und zum anderen die kolloidosmotische (bzw. onkotische) Druckdifferenz (kapillärer KOD minus interstitieller KOD). Das Verhältnis dieser beiden Kräfte zueinander wird im Starling-Gesetz zusammengefasst, welches da lautet:

$$P_{eff} = (P_{kap} - P_{int}) - \sigma \times R \times T \times \Delta C_{Prot} = \Delta P - \Delta \pi \text{ (kPa, mmHg)}$$

$$\Delta P = P_{kap} - P_{int}$$

$$\Delta \pi = \sigma \times R \times T \times \Delta C_{Prot}$$

P_{eff} beschreibt den effektiven Filtrationsdruck, der gebildet wird aus der Differenz von hydrostatischem Druckunterschied ΔP und dem kolloidosmotischen Druckunterschied $\Delta\pi$, die beide über der Kapillarwand wirken wird. Beide Kräfte wirken einander entgegen, so dass z.B. bei einem ΔP von 30 mmHg und einem $\Delta\pi$ von 24 mmHg ein P_{eff} von (+) 6 mmHg resultiert. Ein positiver effektiver Filtrationsdruck beschreibt also eine Flüssigkeitsbewegung aus dem Interstitium in den Intravasalraum. Wird der P_{eff} jedoch negativ, bedingt durch ein „*capillary leakage syndrome*“, der die hydrostatische Druckdifferenz gegen 0 senkt, oder kommt es beispielsweise durch einen Proteinverlust (nephrotisches Syndrom) zu einem überproportionalen Absinken der $\Delta\pi$, so resultiert aus diesen Pathologika eine Resorption, sprich eine Flüssigkeitsbewegung aus dem Intravasalraum in das Interstitium (Ödem). Dies ist der Grund dafür, dass es zu einem Volumenmangel kommt, den es mit einem adäquat auszuwählendem Plasmaersatzmittel auszugleichen gilt.

Weitere Angriffspunkte der Volumentherapie ergeben sich aus dem sogenannten HAGEN-POISEUILLE-Gesetz, welches die Faktoren Gefäßradius, Perfusionsdruck und die Blutviskosität im Blickfeld der Verbesserung der Durchblutung eines Gefäßes in Beziehung miteinander setzt. Dieser Zusammenhang ist unendlich wichtig für die Aufrechterhaltung der Mikrozirkulation. Bei näherer Betrachtung führen Volumensubstitutionsmittel in unterschiedlichem Maße zu einer Erhöhung des Perfusionsdrucks und zu einer Verminderung der Blutviskosität und somit schlussendlich zu einer verbesserten Perfusion der Gefäße. Damit erfüllt sich das HAGEN-POISEUILLE-Gesetz.

Im Hinblick auf die Vergrößerung des Gefäßradius wurden Vasodilanzien ins Gespräch gebracht, jedoch erwiesen sich diese bezüglich der Mikrozirkulation, bedingt durch auftretende Steal-Phänomene, als nachteilig, so dass man von diesen Substanzen in diesem Zusammenhang Abstand nahm.

Die durch Volumengabe bedingte Hämodilution führt zur systemischen Verbesserung rheologischer und hämodynamischer Parameter, damit verbunden ist eine Erhöhung des regionalen Blutflusses und somit des regionalen

Sauerstoffangebots zu beobachten. Dabei erhöht sich die regionale Zellaktivität, was nicht zuletzt insbesondere ischämisch lädiertem Gewebe zugute kommt.

Eine weitere Spezifizierung bezüglich der Hämorheologie ist nötig, da es sich beim Vollblut strenggenommen nicht um eine Newtonsche Flüssigkeit handelt. Dies rührt daher, dass im Blut korpuskuläre Bestandteile und Proteine vorhanden sind. So muss also die Wirkung der Volumensubstitutionsmittel auch im Hinblick auf Erythrozytenaggregabilität, Thrombozytenaggregabilität und Leukozytenadhäsion mitbetrachtet werden.

1.4.2 Primäre Ziele der Volumentherapie

Eine gezielte Volumentherapie beinhaltet:

- 1 Anhebung des Intravasalvolumens (Normalisierung der Volumenbilanz)
- 2 Anhebung der cardialen Vorlast (Wiederherstellung cardialer Füllungsdrücke)
- 3 Anhebung des globalen O₂-Angebots (Gewebeoxygenierung)
- 4 Erhöhung der mikrovaskulären Perfusion (Behebung der schockspezifischen Zirkulationsstörung)

Die derzeit eingesetzten Volumenersatzmittel müssen bestimmte Eigenschaften aufweisen, um noch klinische Relevanz zu besitzen.

Die Anforderungen, die an ein modernes Volumenersatzmittel gestellt werden, kann man wie folgt zusammenfassen:

- 1 Unbegrenzte Verfügbarkeit und einfache Herstellung
- 2 Preis (Kosten-Nutzen-Effekt)
- 3 Großer, möglichst lang anhaltender plasmaexpandierender Volumeneffekt
- 4 Gute Steuerbarkeit
- 5 Die Kapillarschranke wiederherstellende Wirkung

- 6 Verbesserung rheologischer Bluteigenschaften
- 7 Kein allergenes, infektiöses, teratogenes und mutagenes Potential
- 8 Keine Arzneimittelinteraktionen
- 9 Abbaubarkeit im Organismus / vollständige Ausscheidung ohne Gewebespeicherung
- 10 Lange Haltbarkeit (stabile Lösungen)
- 11 Temperaturstabilität

1.4.3 Kristalloide und Kolloide

Klinisch hat sich die Einteilung in kristalloide und kolloidale Infusionslösungen wie sie von T. Graham 1861 erstmalig beschrieben worden sind, bewährt.

1.4.3.1 Kristalloide Lösungen:

Vollelektrolytkonzentration, Kochsalzlösungen, Ringer-Lactat-Lösungen. Nach intravenöser Applikation verweilen 25 % der Lösung ca. 1h im intravasalen Raum, ein extrazellulärer Volumenmangel kann zwar gut ausgeglichen werden, der Intravasalraum wird jedoch schnell verlassen. Im Vergleich zu kolloidalen Lösungen müssen die 3 – 4-fache Menge appliziert werden (Ottosson et al 1991), um nahezu gleiche Volumen- und Kreislaufeffekte zu erzielen, d.h. bei einem Volumenverlust von ca. 1 l müssen ca. 3 – 4 l kristalloider Lösung infundiert werden. Da Kristalloide frei durch Kapillarmembranen diffundieren können, beträgt der Volumeneffekt nur 20 - 30 min (maximal aber 60 min (Shoemaker 1976)). Problematisch ist zudem bei zu großzügiger Volumensubstitution mittels kristalloider Lösungen die Möglichkeit einer massiven Elektrolytverschiebung durch Hämodilution mit Entwicklung einer hyperchlorämischen Azidose (Stephens et al 2000, Waters et al 2001).

Die Vorteile sind offensichtlich in den geringen Kosten und dem Fehlen von allergischen Reaktionen und Nebenwirkungen festzustellen. Weitere Vorzüge

ergeben sich in der diuresesteigernden Wirkung und das Fehlen von hämostasestörenden Faktoren zu sehen. (Haljamäe H 1999 und 1999). Bei ungestörter Leberfunktion kann das Laktat in der Ringer-Lactatlösung in Bikarbonat umgewandelt werden und erhält somit indirekt puffernder Funktion.

Ein Nachteil kristalloider Lösungen ist der schwache Volumeneffekt, demnach müssen größere Mengen appliziert werden. Konsekutiv kommt es zum Abfall des KOD (kolloidosmotischer Druck), welcher innerhalb eines „capillary leakage syndromes“ fatale Auswirkungen haben kann. Dann nämlich begeht man eine Gratwanderung zwischen Hyperhydratation und Ödembildung (Arieff 1999). Ein weiteres nicht zu unterschätzendes Risiko ist die Auskühlung des Patienten mit konsekutiver Entwicklung von z. B. Herzrhythmusstörungen (Rohrer 1992).

Im Hinblick auf das Sepsisgeschehen können sowohl systemische als auch pulmonale Mikrozirkulation geschädigt werden (Arieff 1999). Aufgrund der dadurch erhöhten Kapillarpermeabilität kann es zu einer Extravasation von onkotisch und osmotisch wirksamen Bestandteilen kommen. Dies begünstigt somit die Entstehung von Ödemen bedingt durch die verlängerte Sauerstoffdiffusionsstrecke (Lang 2001), was schließlich zur Beeinträchtigung der Gewebeoxygenierung führt. Insbesondere bei größeren Infusionsvolumina, die unumgänglich bei kristalloiden Lösungen appliziert werden müssen, erhöht sich das Risiko von Komplikationen wie das Lungenödem und das interstitielle Ödem.

1.4.3.2. Kolloidale Lösungen

Kolloidale (gr. κολλα , kolla = Leim) Lösungen werden grundsätzlich unterteilt in:

1. natürliche (körpereigene) Kolloide – monodisperse Gemische
2. künstliche (körperfremde) Kolloide – polydisperse Gemische (Bellomo 2002)

Zu den natürlichen Kolloiden gehören das Humanalbumin, das „*Fresh-frozen*“-Plasma (FFP), und pasteurisierte Plasmaproteine, wohingegen Dextrane (Glucopolysaccharid), Hydroxyäthylstärke (HAES) und Gelatinepräparate (z. B. Haemaccel) den künstlichen kolloidalen Lösungen zugehörig sind.

Gemeinsam allen kolloidalen Lösungen ist, dass ihre Bestandteile einen onkotischen Druck ausüben und eine dementsprechende Wasserbindungskapazität aufweisen. Ihnen fehlt jedoch fast jegliche Diffusionskapazität, was bedeutet, dass sie keine Kapillarmembran permeieren können. Aus diesen Daten ist zu schließen, dass eine längere intravasale Verweildauer dieser Substanzen im Vergleich zu kristalloiden Lösungen resultiert.

Bezüglich des Volumeneffektes muss auch auf folgenden Umstand aufmerksam gemacht werden: Kolloidale Lösungen, deren onkotischer Druck größer ausfällt als der des humanen Plasmas (hyperonkotische Lösungen), werden als „Plasmaexpander“ bezeichnet, wie z.B. hochmolekulares HAES, Dextrane oder Humanalbumin 20%. Dementsprechend werden Kolloide mit einem dem plasma-ähnlichem onkotischen (iso- bis hyponkotische Lösungen) Druck sinngemäß als sog. „Plasmaersatzmittel“ bezeichnet, wie z. B. niedermolekulares HAES, Gelatine oder Humanalbumin 5%.

Indiziert ist die Gabe von kolloidalen Lösungen vor allem bei einem primären, initialen Volumenersatz. Bedingt durch den rasch einsetzenden Volumeneffekt sind folgende positive Konsequenzen festzustellen: Zuerst führen kolloidale Lösungen zur Hämodilution. Dadurch wird die Viskosität des Blutes vermindert. Konsequenterweise wird der periphere Gefäßwiderstand verringert und somit der „*afterload*“ des Herzen gesenkt. Die Verbesserung der Mikrozirkulation bei erhöhter Fluidität des Blutes gewährleistet eine sichere Organdurchblutung und Sauerstoffversorgung und dies nicht nur bei protrahiertem Schockgeschehen (Peritonitis!), sondern gerade bei traumatisch bedingter Hypovolämie.

1.4.3.2.1 Humanalbumin:

Humanalbumin liegt zum Volumenersatz in 5%-iger und 20%-iger Lösung vor und wird aus Plasma von Spendern mittels der COHNschen Fraktionierung hergestellt (Molekulargewicht von ca. 69.000 Da). In der Humanalbuminlösung sind außerdem Globuline und andere Proteine, wie der Prä-Kallikrein-Aktivator enthalten. Dieses als HAGEMANN-Faktor bekannte Protein wird als Ursache des sogenannten Hypotensive-Syndroms angesehen. (Alving et al., 1978) Aus diesem Grund sind für Humanalbumin-Lösungen bestimmte Maximalwerte bezüglich der Infusionsgeschwindigkeit festgesetzt worden, die zwischen 1 – 5ml / min variieren.

Der Volumeneffekt entspricht ca. 70% des infundierten Volumens und hält bei normaler Kapillarpermeabilität etwa 3 bis 4 Stunden an. Nach zweistündiger Infusionszeit sind noch 90% des infundierten Volumens im Intravasalraum nachzuweisen. Die Plasmahalbwertszeit beträgt ca. 19 Tage (Rothschild 1955).

Insbesondere ist die Anwendung legitimiert, falls zur Hypovolämie eine begleitende, therapiebedürftige Hypoproteinämie (Hypalbuminämie $< 2 \text{ g / dl}$, nephrotisches Syndrom und Leberzirrhose) besteht, da zum einen gerade Humanalbumin 5% besonders bei erniedrigtem kolloidosmotischen Druck (KOD) einen höheren volumenexpandierenden Effekt entfaltet und zum anderen die Transportfunktion des Albumin aufrechterhalten / unterstützt wird. Humanalbumin in 5%-iger Lösung entfaltet einen kolloid-osmotischen Druck von etwa 20 mmHg.

Bei Humanalbumin in 20%-iger Lösung handelt es sich um einen Plasmaexpander, welcher an sich hyperonkotisch ist und deshalb ein geringeres Infusionsvolumen benötigt um einen Volumeneffekt zu erzielen. Es entfaltet einen kolloid-osmotischen Druck von ca. 196 mmHg. Hier ist auf die effektive Anwendung bei Ödemen hinzuweisen. Bei bestehender Niereninsuffizienz insbesondere bei alten Patienten ist bei Applikation größerer Mengen an Albumin besondere Vorsicht geboten, da der Aluminiumserumspiegel in toxische Bereiche ansteigen kann.

Es gibt keine Hinweise für gerinnungsbeeinflussende Aktivität außer der bei fast allen Volumenersatzmitteln gefundenen, dilutionsbedingten relativen Abnahme an Gerinnungsfaktoren, jedoch ohne klinische Relevanz.

Anaphylaktoide respektive anaphylaktische Reaktionen werden in einem Bereich von 0,003 – 0,011 % angegeben.

Ein besonderes Augenmerk sollte an die potentielle Infektiosität (HIV, Hepatitis) gerichtet sein, die aber nach Befolgung der Richtlinien in der Produktion fast zu 100% ausgeschlossen sein dürfte (Boldt 2004).

1.4.3.2.2 Hydroxyäthylstärke (HAES):

Die Herstellung von HAES erfolgt aus Maisstärke oder anderen Getreidesorten. Es ist ein Derivat des Amylopektin, bestehend aus hydroxyäthylierten und α -1,4-glycosidisch verbundenen, stark verzweigten Glucosemolekülen, welches die rasche Spaltung durch Serumamylase verhindert und somit die vorzeitige renale Elimination verzögert. Die Ähnlichkeit mit dem menschlichen Glycogen erklärt das verschwindend geringe antigene Potential von HAES.

Die Serumamylase kann scheinbar erhöht sein, da das Enzym-Substrat-Komplex sehr langlebig ist. Es werden in vivo Fragmente gebildet mit einem Molekulargewicht zwischen 50.000 und 70.000 Da, die im Bereich der Nierenschwelle liegen.

Die einzelnen Präparationen unterscheiden sich lediglich durch das Molekulargewicht (mittleres MG von etwa 70.000-450.000 Da) und dem Hydroxyäthylierungsgrad (auch Substitutionsgrad oder C2 / C6 - Hydroxyäthylierungsverhältnis genannt). Dabei spielt auch das Substitutionsmuster eine gewichtige Rolle. Die jeweilige Zunahme eines der Parameter führt zur Verlängerung der intravasalen Verweildauer (initiale HWZ zwischen 4 – 8h). Die Wasserbindungskapazität ist je nach benutztem Präparat unterschiedlich und beträgt beispielsweise bei HAES (200/0,5) 14 ml/g und bei HAES (130/0,4) sogar 21 ml/g. Der ausgebildete Volumeneffekt beläuft sich zwischen 100 – 150% je nach Präparat. 50 – 70% des applizierten HAES werden renal eliminiert, der Rest wird entweder metabolisiert oder durch das retikuloendotheliale System (RES) aus dem Gefäßsystem geschafft und durch spezifische Hydrolasen in Lysosomen abgebaut

oder kann sogar langjährig hier gespeichert werden. Die Halbwertszeit liegt bei ca. 13 Tagen im Durchschnitt. Neuerdings wird eine Tagesmaximaldosierung von etwa 2 g / kg / Tag (dies entspricht 33 ml / kg) empfohlen.

Weiterhin ist hier der sog. „Coating“-Effekt zu nennen, welcher zu einer Abnahme der Plättchenaggregabilität (Thrombozytenadhäsivität) durch „Umhüllung“ der Plättchen führt. Zusätzlich werden spezifische Effekte auf die Konzentration von Faktor VIII beschrieben, bedingt durch Aktivitätsverminderung des von-Willebrand-Faktors (vWF) und des Faktor VIII assoziierten Ristocetin Cofaktors (VIII:c). Dies ist klinisch durch eine Verlängerung der PTT nachzuvollziehen. Im gleichen Zug wird zusätzlich die Thrombozytenaggregation auch durch die verminderte vWF-Aktivität via Glycoproteine IIb/IIIa und Ib/IX eingeschränkt und somit die primäre Hämostase beeinflusst. In der Literatur wurde dies als dem „Typ I ähnliche von Willebrand-Syndrom“ bezeichnet.

Je nach Präparat, wie bei HAES (450/0,7), das besonders in den USA in Gebrauch ist, kann es zu einer Verfälschung der Kreuzprobe durch ein „Coating“ der Erythrozyten kommen, dies ist aber für HAES (200/0,5) nicht der Fall.

Es gibt Hinweise, dass HAES die Aktivierung von Endothelzellen hemmt (Leukozyten-Endothel-Interaktion wird gebremst). In einer Studie an Sepsispatienten wurden signifikante Abnahmen der Expression von ELAM-1 und ICAM-1 nachgewiesen, was somit den Schluss zulässt, dass HAES einen protektiven Effekt gegenüber dem sogenannten „capillary leakage syndrome“ aufbringt (Allison et al 1999).

Hydroxyethyl-Antikörper sind nur in zwei Fällen auf der Welt nachgewiesen (Dieterich et al., 1998).

Ein hartnäckiger, attackenweise auftretender Juckreiz (Pruritus sine materia) kann sich, bedingt durch Einlagerung von HAES in die Haut (nachgewiesen für 19 Monate in Integument-Makrophagen), einstellen. Dieser Juckreiz, der therapeutisch schwer anzugehen ist, nimmt dann im Laufe der Wochen und Monate in seiner Intensität ab (durchschnittliche Dauer ca. 15,2 Monate) und zeigt sich vor allem dosis- und zeitabhängig (Kimme 2001).

Einer neueren Studie zur Folge kann man diesen Pruritus auf eine neuronale HAES Ablagerung zurückführen. Die minimale Schwellendosis für das Auftreten dieses Juckreizes wird bei 150g mit einem Mittelwert von 236g angegeben (Reimann 2000). Die Inzidenz nimmt deutlich zu, wenn 300g HAES oder mehr innerhalb weniger Tage verabreicht wurde (Eichhorn 2006).

Anaphylaktoide respektive anaphylaktische Reaktionen haben eine Inzidenz von 0,058%, je nach Literaturangabe sind somit Unverträglichkeitsreaktionen in 0,004 – 0,06% der Fälle zu erwarten (Arfors 1989).

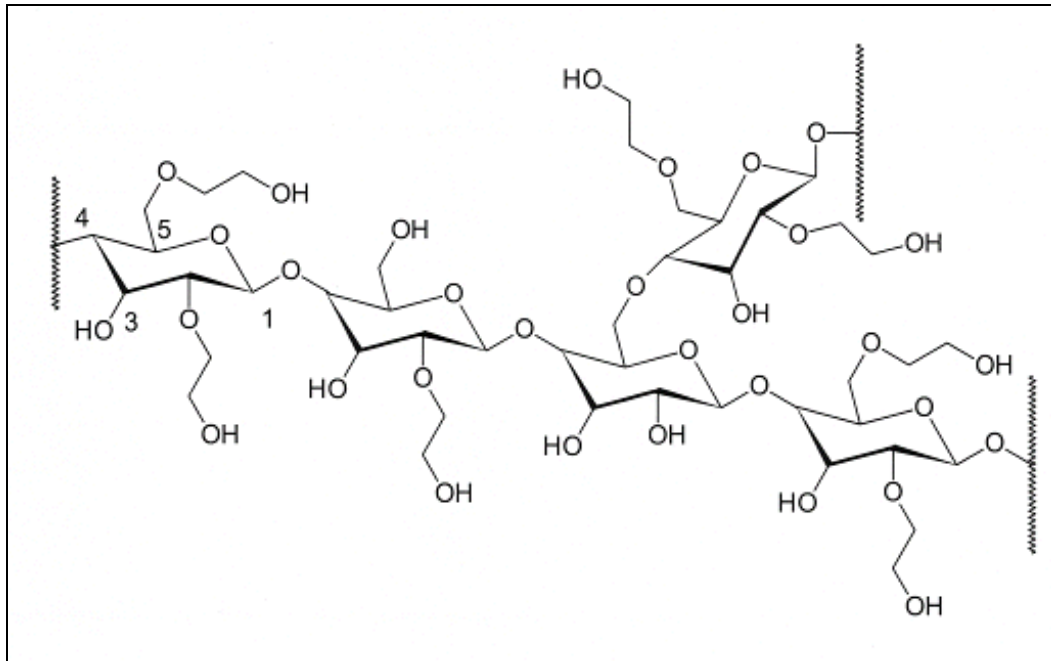


Abbildung 2 : Ausschnitt der chemischen Struktur von HAES mit variablem Substitutionsmuster

1.4.3.2.3 Modifizierte Gelatine-Präparationen

Hierbei handelt es sich um sogenannte polymere Polypeptide (Polygeline), die aus tierischen (meist bovinen Rohstoffen, wie Knochen, Häuten, Sehnen, u.a.) gewonnen werden. Das Übertragungsrisiko für BSE wird mit $< 1: 1.000.000$ angesetzt (Laubenthal 1997). Es sind höhermolekulare Kollagene in 3 – 5,5%-iger Lösung, deren Molekulargewicht nur bei 30.000 – 35.000 Da liegt, was zu einer verkürzten intravasalen Verweildauer führt. Der durch Gelatinepräparate erreichte kolloid-osmotische (onkotische) Druck liegt gering höher als der physiologische des Plasmas.

Hierzu gehören:

- 1 Harnstoff-Gelatine Polymerisate (3,5%) (Haemaccel[®])
- 2 Succinylierte Gelatine (4%) (Gelofusine[®])
- 3 Oxypolygelatine (5,5%) (Gelifundol[®])

Der initiale Volumeneffekt beläuft sich bei etwa 70 bis 100%. Bezeichnend ist, dass bis zu 50% der infundierten Lösung bereits während der Infusion die Blutbahn verlässt, so dass repetetive Applikationen notwendig werden können. Dies ist auch der Grund dafür, dass im Vergleich zu HAES kein Plateau-effekt zustande kommt. Außerdem ist die 1 ½ - 2-fache Menge des Blut- bzw. Flüssigkeitsverlustes zu applizieren. Die intravasale Verweildauer beläuft sich bei ca. 2 – 4 h und die Plasmahalbwertszeit bei 5 – 8 h, dies gilt für alle drei Gruppen. Die Wasserbindungskapazität liegt bei 39 – 42 ml/g je nach Präparat. Gelatinepräparate werden vollständig metabolisiert und überwiegend renal ausgeschieden. 5 – 8 % werden über den Darm und etwa 1% durch körpereigene Peptidasen abgebaut. Eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion ist bisweilen nicht bekannt, dementsprechend besteht auch keine Dosis einschränkung.

Eine Ablagerung bzw. Speicherung, wie sie bei HAES bekannt ist, ist nicht vorhanden. Die Tatsache, dass bei Gelatine-Anwendung Histamin freigesetzt wird, ist von nicht unerheblicher Bedeutung für die Post-Applikationsphase und der dabei auftretenden Komplikationen.

Blutviskosität, Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit und Erythrozytenaggregation werden im Allgemeinen günstig beeinflusst. Jedoch stehen Gelatine-Produkte in Verdacht, die Thrombozytenzahl zu erniedrigen (im Vergleich zu HES fällt dies jedoch geringer aus) und das Komplement-System zu aktivieren. Ferner ist für harnstoffvernetzte Gelatine eine Beeinflussung der Fibronektin-Konzentration mit Beeinträchtigung der Fibrinpolymerisation beschrieben.

Bei Normovolämie ist der diuresesteigernde Effekt bekannt.

Anaphylaktoide Reaktionen werden mit einer Häufigkeit zwischen 0,066% und 0,146%, je nach Literaturangabe sogar bei 0,345% angegeben (Laxenaire et al 1994).

Aufgrund der im Vergleich höheren Unverträglichkeitsreaktionen der Gelatine-Produkte wurden sie bereits im Jahre 1978 in den USA vom Markt genommen (Kimme 2001).

Nebenwirkungen	HA	HAES	Gelatine
Anaphylaktoide Reaktion	selten	oft	selten
anaphylaktische Reaktion	selten	selten	selten
Blutgerinnungsstörungen	nein	dosisabhängig	nein
Nierenfunktionsstörungen	nein	kontraindiziert	nein
Volumenüberladung	möglich	möglich	möglich
RES-Speicherung	nein	ja	ja
Hemmung der hepat. Albumin-Synthese	ja	ja	ja

Abbildung 3: Nebenwirkungsprofile einzelner kolloidaler Lösungen im Vergleich und als Übersicht (HA=Humanalbumin, HAES=Hydroxylethylstärke) (Lehrbuch der Pharmakologie, Fourth)

Volumentherapie – Deutschland 1997		
Kolloide	Mengenanteil	Kostenanteil
Humanalbumin	25,7%	57,0%
HAES-Produkte	64,3%	38,0%
Gelatineprodukte	9,8%	4,93%
Dextranprodukte	0,2%	0,07%

Abbildung 4: Verschiedene Kolloide im Marktvergleich

1.4.4 Small volume resuscitation

Die „*small volume resuscitation*“ beschreibt eine Anfang der 1980er wiederentdeckte Form des Volumenersatzes (Nakayama 1984), die als vielversprechendes Konzept für die Primärtherapie des traumatisch-hämorrhagischen Schocks eingesetzt wird. Dabei ist es primäres Ziel, die gestörte Mikrozirkulation und damit das Sauerstoffangebot im Gewebe rasch zu steigern. Praktisch wird innerhalb von ca. 2 – 5 min eine intravenöse Bolusinfusion mit stark hyperosmolaren Kochsalz-Kolloidlösungen eines kleinen Volumens appliziert (wie z. B. mit 7,2 – 7,5 % NaCl plus 6 – 20 % HES 200.000 oder 6 – 10 % Dextran 60/70). Gewöhnlich werden 4 ml/kg appliziert, dies entspricht einem Infusionsvolumen von ca. 250 ml.

Der Kreislaufeffekt tritt bei dieser Form des Volumenersatzes unmittelbar ein, da es intravasal zu einer kurzzeitigen Erhöhung der Plasmaosmolalität kommt. Dies führt zur raschen Mobilisation von Volumen aus dem Intra- und Extrazellulärraum in den Intravasalraum. Bei solitärem Einsatz von hyperosmolaren Kochsalzlösungen würde dieser Kreislaufeffekt nur 30 Minuten anhalten, deshalb wird zusätzlich ein hyperonkotisches Kolloid zeitgleich appliziert, um den Volumeneffekt temporär zu verlängern (Kreimeier et al 1996, 1997, 2001).

In Deutschland stehen seit der Zulassung im September 2000 zwei hypertonisoonkotische Infusionslösungen mit unterschiedlichem kolloidalen Anteil zur Verfügung (HyperHaes® und RescueFlow®). (Hinkelbein 2006)

1.5 Histamin: Wirkung und Bedeutung im Entzündungsgeschehen

Histamin (4-(2'-Aminoethyl)-Imidazol) ist ein biogenes (vasoaktives) Amin, das vornehmlich in den Speichergranula der in unserem Organismus weit verbreiteten Mastzellen (besonders Gewebsmastzellen) zu finden ist, weiterhin in basophilen Granulocyten, ECL-Zellen („*enterochromaffine-like cells*“) der Mucosa, histaminergen Neuronen (postero-caudaler Hypothalamus, Corpora mamillaria, absteigende Bahnen der Nozizeptionskontrolle) und Thrombozyten. In diesen Granula (Vesikeln) geht die Base Histamin mit dem sauren Mucopolysaccharid Heparin eine ionale Bindung ein (Kristallkomplex).

Die pyridoxalphosphat-abhängige Decarboxylierung von Histidin via cytoplasmatische

L-Histidin-Decarboxylase (im Folgenden als HDC abgekürzt) führt unter Abspaltung von CO₂ zur Entstehung von Histamin. Ein weiteres, etwas unspezifischeres Enzym, die aromatische L-Aminosäure-Decarboxylase katalysiert dieselbe Reaktion.

Die Inaktivierung und der Abbau des Histamins erfolgt intrazellulär innerhalb von 1 – 2 min über folgende zwei Wege:

1 Oxidative Desaminierung via Histaminase (eine Diaminoxidase, DAO) und Dehydrierung (Aldehyddehydrogenase) zu Imidazolylacetat, dann via Phosphoribosyltransferase zu Imidazolylacetat-ribosid

2 N-Methylierung (via Histamin-N-Methyltransferase) und Oxidation (DAO, MAO-B) zu N(tele)-Methylimidazolylacetaldehyd, schließlich über Aldehyddehydrogenase und Xanthinoxidase zu N(tele)-Methylimidazolylacetat. [Fourth, Henschler, Rummel]

3 Bakterielle Acetylase zu Acetylhistamin durch Darmbakterien.

Die Metaboliten und Abbauprodukte werden renal ausgeschieden.

Die biologische Wirkung entfaltet das Histamin über bestimmte Histaminrezeptorsubtypen. Es werden unterschieden H₁-, H₂-, H₃- und neuerdings auch H₄-Rezeptoren (Nguyen et al 2001). Gemeinsam ist allen vier

Histaminrezeptortypen, dass sie heptahelikale Transmembrandomänen besitzen und mit verschiedenen G-Proteinen gekoppelt fungieren. Sie unterscheiden sich in denen von ihnen benutzten „*second messenger*“ - Systemen. Analog hierzu kann man Rezeptorwirkungen anhand spezifischer Agonisten und Antagonisten voneinander unterscheiden (Schneider et al., 2002).

Histamin-rezeptoren	Signal-transduktion	Selektiver Agonist	Selektiver Antagonist
H₁	Aktivierung der Phospholipase C ⇒ DAG, IP ₃ ⇒ Ca ²⁺ (↑) ⇒ NO-Synthase ⇒ NO (↑) ⇒ Guanylatcyclase ⇒ cGMP(↑)	Methylhistaprodifen	Cetirizin / Dimetinden
H₂	Aktivierung der Adenylatcyclase ⇒ cAMP(↑) ⇒ Proteinkinasen	Impromidin	Cimetidin / Ranitidin
H₃	Hemmung der Adenylatcyclase ⇒ cAMP(↓)	R- α -Methylhistamin	Thioperamid

Abbildung 5: Signaltransduktionswege des Histamin

Histamin-H1-Rezeptor	Histamin-H2-Rezeptor	Histamin-H3-Rezeptoren <i>(präsynaptische Autorezeptoren)</i>
Darmkontraktion und des nicht- vaskulären glatten Muskels	Magensaftsekretion	Hemmung der exocytotischen (Neuro-)Transmitterfreisetzung
Bronchialkonstriktion	Tachycardie	Hemmung der carrier-vermittelten (Neuro-)Transmitterfreisetzung
NO-Freisetzung aus Endothel mit Gefäßdilatation	Kontraktilitätszunahme am Herzen	Hemmung der Mediatorfreisetzung aus parakrinen Zellen (Somatostatin)
Gefäßkonstriktion (Arterien und Venen)	Gefäßdilatation an Arteriolen und Venolen	
Permeabilitätserhöhung des Endothels	Hemmung der Histaminfreisetzung aus Mastzellen	
Adrenalinsekretion aus NNM	Chemotaxis der neutrophilen Granulocyten	
Weckreaktion/Wachzustand/ Alertheit	Inhibition der lymphozytären Zytotoxizität	
Auflösung von Erbrechen	Inhibition der NK-Zellen-Zytotoxizität	
Pruritus	Unterdrückung der AK-Synthese der B-Zellen	

Abbildung 6: Verschiedene physiologische Wirkungen des Histamins

Es stellt sich nun die Frage, welche Mechanismen bzw. Stoffe die Histaminliberation initiieren. Die bekannteste Form der Histaminfreisetzung zeigt sich im Rahmen der Soforttyp-Überempfindlichkeitsreaktion zu finden. Hier bindet IgE an die Fc-Rezeptoren der Mastzellen und der basophilen Granulocyten, die Bindung multivalenter Antigene an die fixierten IgE-Moleküle führt zur Quervernetzung (sog. *IgE-crosslinking*). Dies ist der Auslöser für die Zellaktivierung, die über komplexe intrazelluläre Signaltransduktion ihren Weg nimmt und schlussendlich in der Histaminfreisetzung endet.

Weiterhin können Stoffe wie fMLP, C5a, C3a, PAF, MCP1, MCP3 und RANTES eine Histaminliberation auslösen, aber auch nicht zu vergessen sind fernerhin IL-3 und IL-5 und GM-CSF und NGF.

Die Expression verschiedener Histaminrezeptoren auf einer Vielzahl von Zellen stellt somit die systemische Bedeutung von Histamin in den Vordergrund. Je nach Stoffwechsellaage, variiert sowohl die Anzahl der Histaminrezeptoren als auch deren Subtypexpression. Nicht nur im Vergleich verschiedener Zellen, sondern auch auf ein und derselben Zelle, so dass man von einer gewissen Dynamik in Bezug auf die Anpassungsfähigkeit sprechen kann (Up- und Down-Regulation). Die Bedeutung dieser Phänomene ist nicht unerheblich, da über unterschiedliche Histaminrezeptoren sehr wohl auch gegensätzliche, eventuell auch sich aufhebende Wirkungen ausgelöst werden können (Timmermann 1991).

Eine besondere Rolle scheint dem Histamin als Mediator bei immunologischen Prozessen zuzukommen (Falus A et al., 1992). Das lässt sich durch die Tatsache ableiten, dass insbesondere Histaminrezeptoren auf Zellen des Immunsystems gefunden werden können, wie z.B. auf T- und B-Lymphozyten, Monozyten, Neutrophile Granulozyten, auf Gliazellen und nicht zuletzt auf Nervenzellen.

So kann man davon ausgehen, dass Histamin an sich die Synthese von Cytokinen steuert und moduliert, und das abhängig von dem jeweils prädominierenden Rezeptorsubtyp. Im Gegenzug muss man es bereits als selbstverständlich ansehen,

dass Histamin und seine Wirkungen ebenfalls von anderen Cytokinen beeinflusst wird. Die Wechselbeziehung zwischen Histamin und dem Immunsystem wird in der nun folgenden Skizze dargelegt.

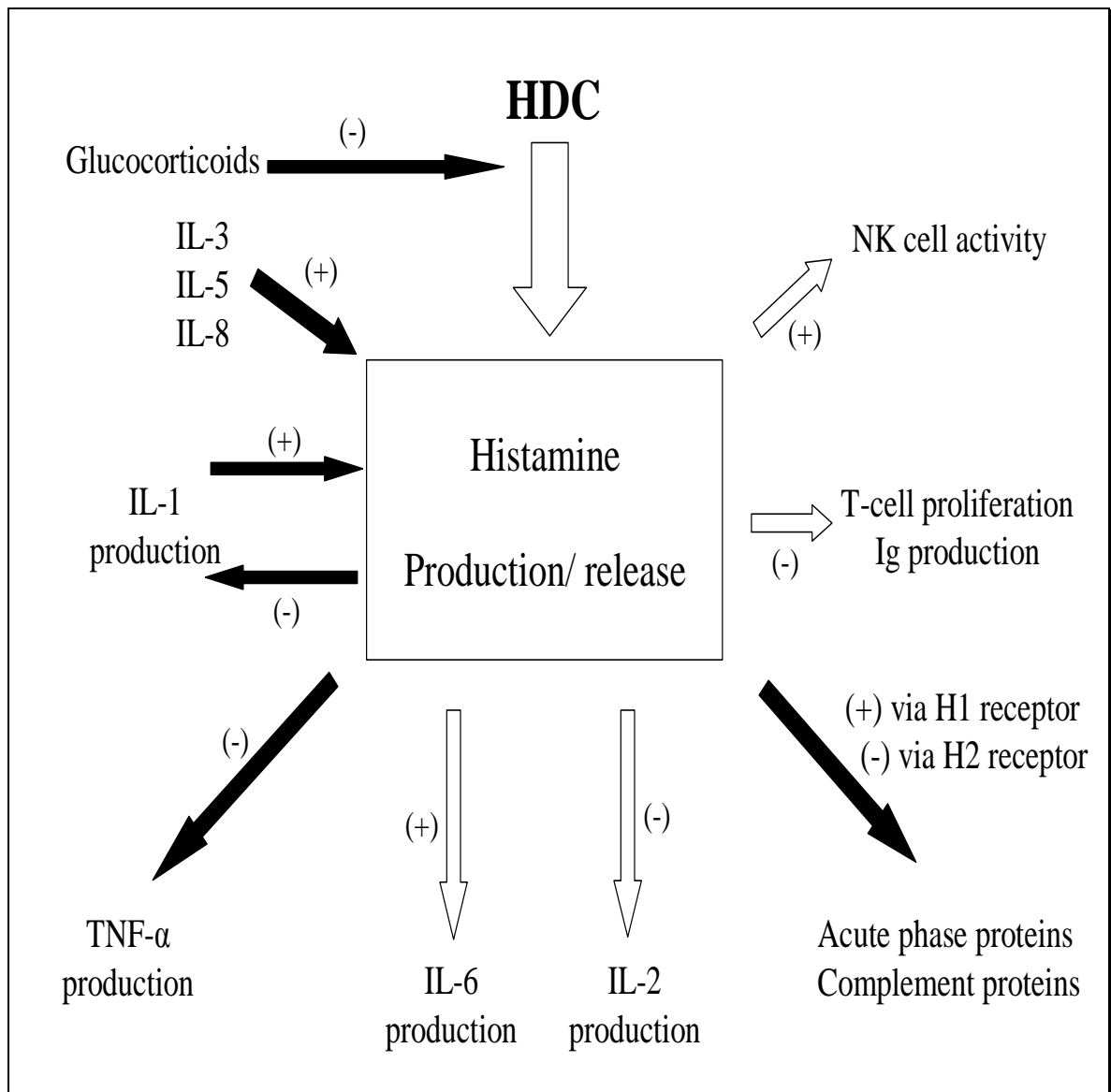


Abbildung 7: Wechselwirkungen zwischen Histamin und Zytokinen;
(modifiziert nach Falus und Merety, 1992)

Der Einfluss des Histamin auf das Immunsystem zeigt sich ferner durch die modulierende Wirkung auf Hypophysenhormone und Neurotransmitter. ACTH, β -Endorphin und Prolactin werden beispielsweise exzitatorisch beeinflusst, TSH hingegen inhibitorisch (Falus et Merety, 1992).

Außerdem wird die IL-12-Synthese durch Monozyten über H2-Rezeptor vermittelte Wirkung unterdrückt. Interleukin-12 ist bisweilen der stärkste Stimulator der NK-Zellen.

Bei einem septisch-endotoxischen Schock führt Histamin in der hyperdynamischen Phase über H1-Rezeptoren zu kardiovaskulären Veränderungen, während in der hypodynamischen Phase die starke vasodilatatorische und positiv inotrope Wirkung über H2-Rezeptoren überwiegen. Die Arbeitsgruppe um Neugebauer konnten einen positiven Effekt auf die Hämodynamik im septischen Schock durch den prophylaktischen Einsatz von H1- Rezeptorantagonisten und H2-Rezeptorantagonisten zeigen (Neugebauer et al 1993). Celik et al wiesen tierexperimentell einen Rückgang der Mortalitätsraten durch den präoperativen Einsatz von H1- und H2 Rezeptorantagonisten bei abdominalen Eingriffen nach (Celik et al 1999). Histamin scheint seinen negativen Einfluß auf den Organismus in Stresssituationen, sowohl über H1- als auch über H2- Rezeptoren zu vermitteln.

Summa summarum ist Histamin als ein zentrales Element in diesem komplexen Netzwerk namens Immunsystem - mit seinem zellulären und humoralen Anteil – anzusehen. Bei näherer Betrachtung fällt unter anderem auf, dass Histamin in physiologischen Konzentrationen das Immunsystem unterstützt. Dies erfolgt vornehmlich über H1-Rezeptoren. Jedoch in Situationen mit pathologischer Ereignisabfolge und konsekutiver, übermäßiger Histaminausschüttung wirkt es immunsupprimierend, hier insbesondere über H2-Rezeptoren. Die Evidenz der Abhängigkeit vom aktivierten Rezeptorsubtyp liegt auf der Hand. Am Beispiel des Gefäßsystems tritt augenscheinlich die Gegensätzlichkeit der Rezeptortypen zu tage: H1-Rezeptoren fördern die Vasokonstriktion, die Vasodilatation wird jedoch von H2-Rezeptoren initiiert (Levi et al., 1991).

Neuerdings scheint ein Zusammenhang von Histamin als ein Trigger und Regulator der zirkadianen Rhythmik festgestellt worden zu sein. Da aber auf verschiedenen Ebenen Histaminrezeptoren teilweise konträre Wirkungen vermittelten, müssen die Forschungen an diesem Punkt noch weitergeführt werden, um die zugrundeliegenden Mechanismen aufzuklären (Jacobs et al. 2000).

1.6. CMRT (Clinic modelling randomised trial)

1.6.1 Klinischer Bezug

Bei der retrospektiven Analyse bisheriger Tierstudien im Themenbereich der Sepsis und des Schocks zeigen sich immer wieder Diskrepanzen zwischen den zum Teil viel versprechenden Ergebnissen der Tierstudien und den daraufhin initiierten klinischen Studien. Die Ursachen dafür sind vielfältig, neben den Unterschieden in der Physiologie und Pathophysiologie bei Mensch und Versuchstier ist ein weiterer hervorzuhebender Grund die Abweichung der Versuchsbedingungen von der klinischen Realität: Die bisher beschriebenen Modelle beschreiben einzelne pathophysiologische Zusammenhänge, sind aber zu reduktionistisch um das komplexe Szenario des septischen Patienten realitätsnah zu simulieren.

Gerade in einem Forschungsgebiet, welches direkten Bezug zur Klinik hat, sollte die größtmögliche Nähe und somit Vergleichbarkeit zur klinischen Realität angestrebt werden. Dies schließt sowohl praktische Gesichtspunkte bei der Versuchsdurchführung als auch eine Studiendurchführung nach etablierten Standards der klinischen Forschung ein.

Zu den praktischen Gesichtspunkten, die bei der Konzeption des Versuchsaufbaus und der Versuchsdurchführung bedacht werden müssen, zählen neben den direkt auf die Pathophysiologie Einfluss nehmende Faktoren wie die Art, die Beschaffenheit und die Applikationsmodi des pathogenen Agens, zeitlicher Ablauf von Medikamentengabe und der Initialisierung des Pathomechanismus auch Faktoren im Umfeld, die eine indirekte Beeinflussung des Verlaufs bewirken können.

Hierzu zählt die Wahl eines geeigneten Anästhesieverfahrens genauso wie die Berücksichtigung von Volumensubstitution oder die Applikation der Medikamente auf klinisch relevantem Weg.

1.6.2 Defizite verschiedener Tierversuchskonzepte

Deitch (1998) analysierte die verschiedenen Tiermodelle, die in der Forschung von Sepsis und Schock bislang Verwendung fanden.

Dabei fand er in den meisten Modellen methodisch-strukturelle Schwächen, die für die Entstehung von Diskrepanzen zwischen präklinischer und klinischer Forschung ursächlich sein können.

So beeinflusst die Art und Applikationsform des pathogenen Agens die Ausprägung der Sepsis oder Peritonitis ganz erheblich. Zu den Unzulänglichkeiten der verwendeten Modelle zählen die Verwendung nicht-infektiöser Agenzien, wie Lipopolysacchariden (LPS), das Fehlen von Therapiemaßnahmen wie Flüssigkeitssubstitution und antibiotischer Behandlung. Aber auch Verfahren der Initiierung von Sepsis, wie beispielsweise die intravenöse Gabe von Bakteriensuspensionen oder die Gabe einzelner, isolierter Bakterienstämme, spiegeln die klinische Infektentstehung und Ausbreitung nur unzureichend wider.

Auch möglich äußere Streßfaktoren wie perioperative Lautstärke des Personals oder Maschinen, die in Betrieb sind, wurden bisher nicht berücksichtigt (Celik 1999) und galt es nun zu beachten.

Die von Deitch (1998) geäußerten Kritikpunkte an den bisherigen Tierversuchsmodellen bestätigen das von uns benutzte und im Hinblick auf eine möglichst nahe Klinikadaptation noch weiterentwickelte Tiermodell.

1.6.3 Modellierung des klinischen Szenarios

Die strengstmögliche Orientierung an klinischen Verhältnissen in Bezug auf das medizinische Procedere zeigt sich in der von uns gewählten Versuchsdurchführung an den hier näher aufgeführten Stichpunkten.

Die Wahl des Narkosemittels und Narkoseverfahrens unter Verwendung von Fentanyl berücksichtigt die immunsuppressorische Wirkung des Fentanyls, während die Kombination von Fentanyl und Droperidol als Neuroleptikum aus praktischen

Gesichtspunkten heraus geschieht, da eine Beatmung der Ratten bei großen Fallzahlen nicht praktikabel ist, und unter der Verwendung der Kombination Fentanyl/ Droperidol ein ausreichender Atemantrieb verbleibt.

Die initiale Gabe von intraperitoneal applizierter Narkoselösung mindert den auf die Tiere einwirkenden Stress, analog zur üblichen Prämedikation in der Anästhesie.

Erst in einem zweiten Schritt wird durch Anlage eines intravenösen Katheters ein Zugangsweg geschaffen, der für die Gabe der weiteren Medikamente genutzt wird, und dem üblichen Applikationsweg in der Klinik entspricht.

Die Gabe des Antibiotikums erfolgt einzzeitig präoperativ entsprechend den heute üblichen Single-Shot Antibiotika-Prophylaxen. Die Gabe einer Zweitdosis erfolgt nicht. Die Volumensubstitution erfolgt ebenfalls in enger Anlehnung an das klinische Szenario. Postoperativ wird eine Analgesie durchgeführt.

Die verwendeten Dosierungen und Medikamente sind direkt aus dem klinischen Alltag entwickelt um so eine Vergleichbarkeit zur Klinik zu gewährleisten und nicht durch Verwendung anderer Dosierungen eine Verzerrung zu erzielen.

Zusammenfassend verbinden Klinik-modellierenden randomisierten Tierstudien (CMRT) vorklinische molekularbiologische bzw. pharmakologische Experimente mit klinischen Phase II/III Studien. Eine weitere Voraussetzung für die Realisierung und Etablierung solcher Studien ist das enge Zusammenarbeiten von Grundlagenforschern mit Ihren klinischen Kollegen. Dadurch kann die adäquate Übertragung der klinischen Situation auf das Tiermodell gewährleistet werden. Ein weiterer Unterschied zu den herkömmlichen Studientypen ist das Entwickeln, Dokumentieren und Analysieren von negativen Effekten bzw. von Ergebnissen, die keine Effekte zeigen. Somit können Fehler in späteren definitiven klinischen Studien vermieden werden (Bauhofer et al 1998, Celik et al 1998).

2. Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit

Die vorliegende Dissertation bearbeitet das seit Jahren kontrovers diskutierte Problem der adäquaten Volumensubstitutionstherapie kritisch kranker Patienten.

Fragestellung:

Welchen Einfluss üben perioperativ eingesetzte Volumensubstitutionsmittel auf das Überleben bei postoperativen Infektionen innerhalb von klinischmodellierenden randomisierten Tierstudien (CMRT) an Ratten aus?

3. Material und Methoden

3.1. Studiendesign

Das Studiendesign basiert auf einem etablierten, Klinik modellierenden Tiermodell mit postoperativer, peritonealer, polymikrobieller Kontamination und Infektion bei Ratten, welches hinsichtlich einer weitergehenden Modellierung randomisierter klinischer Studien entwickelt wurde.

Die Studie wurde am Institut für Theoretische Chirurgie der Philipps-Universität Marburg unter Leitung von Prof. Dr. med. I. Celik durchgeführt. Die für die Durchführung der Tierversuche notwendige Genehmigung wurde durch die zuständige Ethikkommission in Gießen erteilt.

3.2. Fallzahlberechnung

Berechnung der Gruppengrößen für die geplanten Studien (Kalkulation des Stichprobenumfangs)

Zur Berechnung des Stichprobenumfangs wurde die folgende Formel nach Friedman verwendet (Friedman, L. M., "Fundamentals of Clinical Trials", 2nd Edition, PSG publishing Company INC., Littleton, Massachusetts, 1985):

$$N = \frac{(z_{\alpha}\sqrt{2\bar{p}(1-\bar{p})} + z_{\beta}\sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)})^2}{(p_2 - p_1)^2}$$

Unter Berücksichtigung dieser Parameter ($\alpha = 0,05$, $\delta = 0,4$, $\beta = 0,2$) ergab sich für die zu testenden Versuchsbedingungen eine Gruppengröße von $n = 18$ Tieren.

Um die Aussagekraft zu erhöhen bzw. durch eventuelle Drop-outs nicht verwässern zu lassen, haben wir in den Versuchen eine Gruppengröße von 20 Tieren pro Gruppe verwendet.

3.3. Versuchstiere

Die Ratten, die in unseren Versuchen benutzt wurden, wurden von Charles River Wiga, Sulzfeld, BRD und Harland-Winkelmann bezogen. Dabei handelte es sich ausschließlich um männliche Wistar-Ratten, die ein Lieferungsgewicht von ca. 200 – 250 g aufwiesen.

Das Halten der Versuchstiere lief unter bestimmten Standardbedingungen ab, so wurden die Versuchstiere mindestens 4 Tage vor Versuchsbeginn in sog. Macrolon-Käfigen Typ 3 einen Meter über dem Fußboden bei künstlichem Tag-Nacht-Rhythmus untergebracht (Eine Art Akklimatisation an die neue Umgebung!). Die Raumtemperatur betrug konstant 23°C bei einer relativen Raumluftfeuchtigkeit von 55%. Die Tiere erhielten Altromin R1324 (Firma Altromin GmbH, Lage).

Einen Tag vor der Versuchsdurchführung (bzw. OP) wurden die Ratten um ca. 16:00 Uhr nüchtern gesetzt (Wasser ad libitum), zur eindeutigen Identifizierung mit Ohrmarken gekennzeichnet, in jedem Falle einzeln gewogen (um die zu applizierenden Volumina – sei es das Volumensubstitutionsmittel, die Narkotika oder die Antibiotika berechnen zu können) und schlussendlich per Random den jeweils am Versuch teilnehmenden Versuchsgruppen zugeordnet.

Neben dem Gesamtprotokoll über den Versuch wurde am gleichen Tag für jedes Versuchstier ein Einzelprotokoll erstellt, damit die Verlaufsdokumentation jedes einzelnen Tieres sichergestellt war.

3.4. Reagenzien und Materialien

Folgende Reagenzien wurden im Laufe der Versuche verwendet. Hierzu gehörten u.a. Ringer-Lösung DAB 7, 500 ml Infusionsflaschen, Fa. Braun, Melsungen; Humanalbumin 20 %, salzarm, 50 ml Fläschchen, Behring ; Haemaccel[®] 35, 500 ml Infusionsflasche, Hoechst Marion Roussel, HAES-steril[®] 6% [HES (200/0,5)] , 500 ml Infusionsbeutel(free flex[®]) , Fresenius Kabi, Fenistil[®] (Dimetinden) , Tagamet[®] (Cimetidin) , Isotone Kochsalzlösungen 0,9% , in 250 (100) ml Infusionsflaschen, Braun, M., Aqua ad injectabilia 100 ml Stechampullen, Fa. Braun, Melsungen, Tramundin[®] 100 Ampullen, Mundipharma; 2 ml à 100 mg Tramadolhydrochlorid;

Dehydrobenzperidol 25 mg/ 10 ml Ampullen, Janssen GmbH, Neuss; Fentanyl 0,5 mg /10 ml Ampullen, Janssen GmbH, Neuss; Cefuroxim 250 mg Curasan[®], Metronidazol 0,5 g i.v. ; 100 ml à 500mg Metronidazol Serag-Wiessner; Histoacryl Gewebekleber, Braun Melsungen.

Vicryl 3/0 SH Ethicon Nahtmaterial, Norderstedt, Sterican Microlance 2 (0,55 x 25, Nr. 17); Venofix 0,5 x 15 mm (orange) , Braun Melsungen (wurde als sog. Schwanzvenenkatheter (SVK) umfunktioniert; Tuberkulin-Spritzen Luer, Plastipak, Becton Dickinson, Vasofix[®] Braunüle[®], 2,2 x 50 mm (orange) Braun Melsungen (hier wurde die Stahlkanüle zur Inokuluminsufflation und die Plastikkanüle Inokulumapplikation verwendet. Spritzen 2 ml LUER Braun Melsungen, Reaktionsgefäßständer für Falcon Tubes, original Perfusor[®] Spritzen (OPS 50 ml Luer Lock m, Fa. Braun Melsungen; Original-Pperfusor[®] Leitungen, Fa. Braun Melsungen; Perfusorgeräte.

Weiterhin wurden Einmalartikel, wie z.B. Tupfer, Leukosilk, Zellstoff oder insbesondere die Falcon Tubes (50 ml), PP-Röhrchen (Cellstar, Greiner Labortechnik) benutzt. Für den durchzuführenden operativen Eingriff wurden als Operationsbesteck Scheren, verschiedener Größe (klein bzw. groß), anatomische und chirurgische Pinzetten (diese auch in verschiedenen Größen), Nadelhalter und Skalpell verwendet. Die operativen Eingriffe wurden auf mit Alufolien überzogenen Styroporplatten durchgeführt.

Zur Erhaltung der Anaerobier-Fraktion in der Stuhlsuspension (MIX-4) wurde während der gesamten Versuchsdurchführung mittels einer Stickstoffdruckgasflasche (mit Druckregulation und Gummischlauch) Stickstoffgas in die Suspension insuffliert.

3.5. Stuhlsuspension

Es wurden verschiedene Stuhlproben gesunder männlicher Probanden verwendet. Diese Proben wurden schließlich unter standardisierten anaeroben Bedingungen aufgearbeitet.

Einen Tag vor der Aufarbeitung der Stuhlsuspension wurde eine Thioglycolatboullion hergestellt, in dem zu 500ml Wasser 50g Bariumsulfat und 14,5g Thioglycolat hinzugefügt wurden. Diese Flüssigkeit wurde dann über Nacht mit Stickstoff begast

(Reduktion des Thioglycolats).

Nach der durchgeführten Spende wurden dem Stuhl ohne Zeitverzug in einem Verhältnis von 1: 1 diese reduzierte Thioglycolatboullion und 10%-iges Glycerin beigemischt. Weiterhin wurde dem Gemisch 0,19mg pro 100 ml aus boviner Leber aufgereinigte Katalase hinzugefügt, was einer Aktivität von 2000 – 5000 U/mg entspricht. Sich hieran anschließend, wurde diese Suspension mit einem überdimensionalen Mixer für ca. 10 min. ordentlich durchgemischt, bis makroskopisch eine mehr oder minder einheitlich wirkende Farbe zum Anschein kam. An einer anaeroben Werkbank wurde das Gemisch durch chirurgische Gaze durchgelassen, um das Gemisch von eventuell in der Suspension noch zurückgebliebenen Rückständen zu befreien.

Die so vorbereitete Suspension wurde nun in verschiedenen sterilen 1ml-2ml-5ml-10ml- Eppendorf Cups/Falcon Tubes aliquotiert und bei – 80°C im Gefrierschrank aufbewahrt. Nach *Lorenz et al.* ist eine gleichbleibende Qualität des Stuhls für minimal 12 Monate gewährleistet, was unabdingbar für eine gleichbleibende Stuhltoxizität ist.

3.6. Antibiotika

3.6.1 Metronidazol (Methylimidazolderivat)

Metronidazol (Molekulargewicht von 171 Da) gehört (neben Tinidazol, Nimorazol und Nitrofurantoin) zu der Gruppe der Nitroimidazol – Chemotherapeutika, die einen Imidazolring als Grundgerüst mit einer freien Nitrogruppe in der 5 – Position besitzt. Es ist sehr lichtsensibel und muss dementsprechend lichtgeschützt aufbewahrt werden. Es ist gut wasserlöslich und ist bei physiologischem pH-Wert wenig ionisiert (pK_a – Wert von 7). Unter pharmakodynamischem Gesichtspunkt kann folgendes erklärt werden: Nitroimidazol-Derivate sind selbst antimikrobiell unwirksam, sie stellen somit stabile, die Zellmembran penetrationsfähige Ausgangsstoffe (Prodrugs) dar, welche intrazellulär in die eigentlich wirksamen, die DNA angreifende Metabolite (Acetamid und N – (2 – Hydroxyethyl) – oxamidsäure) umgewandelt werden. Es kommt zu einer Hemmung der Nucleinsäuresynthese und somit entfalten sie ihre bakterizide Wirkung. Diese reaktiven Metabolite können aber auch mutagen (bzw. kanzerogen) wirken (Induktion von Strangbrüchen) – abhängig von Dosis und Therapiedauer!

Das Wirkungsspektrum umfasst im Allgemeinen obligat anaerob wachsende Darmbakterien

(Ausnahme: Aktinomyceten). Anaerobierinfektionen mit *Bacteroides fragilis*, anaerobe grampositive und –negative Kokken und Clostridien, weiter *Trichomonas vaginalis*

(*Trichomoniasis* – Kolpitis, Urethritis), *Gardnerella vaginalis* (Amin-Kolpitis), *Giardia lamblia* (Lambliaosis), *Entamoeba histolytica* (Amöbenruhr), *Helicobacter pylori*

(Eradikationstherapie).

Metronidazol wird nach oraler Aufnahme bis zu 80% resorbiert. Die Plasmakonzentration nach oraler Gabe unterscheidet sich kaum von jener nach intravenöser Applikation, d.h. bei einer Dosis von 500mg werden durchschnittlich maximale Plasmakonzentrationen von ca. 20 – 40 $\mu\text{g} / \text{ml}$ erreicht. Die Plasmahalbwertszeit beträgt ca. 6 – 8 h, die der aktiven Metaboliten sogar 12 h. Die Proteinbindung liegt bei 10 – 20 % und ist somit niedrig. Metronidazol ist gut lipidlöslich und liquorgängig. Der allergrößte Teil des Metronidazols wird in der

Leber verstoffwechselt und biliär eliminiert (Leberkrankungen gelten als relative Kontraindikation!).

3.6.2 Cefuroxim

Das zweite Antibiotikum, welches in unseren Versuchen standardmäßig benutzt wurde ist das sogenannte Cefuroxim. Das Cefuroxim gehört zu den Cephalosporinen der zweiten Generation und sein Wirkmechanismus besteht in der Hemmung der Zellwandsynthese durch Blockade der Muraminsynthese. Cephalosporine der zweiten Generation weisen eine sehr gute Aktivität gegenüber gramnegativen Bakterien auf, insbesondere ist dies bedingt durch die Stabilität dieser Antibiotika gegenüber β -Lactamasen. Zurückzuführen ist dieser Umstand auf die Methyloximgruppe im Cefuroxim.

Das Wirkungsspektrum umfasst im besonderen Streptococcen der Gruppe A und B (*Streptococcus pyogenes*), Pneumococcen, Meningococcen, *Staphylococcus aureus*, Salmonellen, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, Klebsiellen und *Proteus mirabilis*.

Anzumerken gilt, dass gegenüber *Pseudomonas aeruginosa*, Legionellen, Mykoplasmen, Mykobakterien, *Acinetobacter*, *Bacteroides fragilis*, *Clostridium difficile* und *Streptococcus faecalis* keine Aktivität (Resistenz!) besteht.

Indikationen: Broncho-pulmonale Infekte, Infekte der oberen Atemwege, Harnwegsinfekte

(Urogenitaltrakt), Hautinfekte, klassische Gonorrhoe und ganz besonders in der perioperativen Infektionsprophylaxe (Sepsis).

Grundsätzlich ist zu den Cephalosporinen (Grundgerüst: 7-Aminocephalosporansäure) zu sagen, dass sie weiterhin in zwei Gruppen unterteilt werden, und zwar zum einen die zur oralen Therapie geeigneten Cephalosporine, wie das sogenannte Cefuroxim-Axetil (was hier aber nicht weiter besprochen werden soll) und zum anderen die für unseren Versuch wichtigen parenteral zu applizierenden Cephalosporine wie das reine Cefuroxim.

Die Halbwertszeit ($t_{1/2}$) von dem intravenös zu gebenden Cefuroxim beträgt 1,2 – 1,5 h, die Plasmaproteinbindung (PPB) liegt bei ca. 20 – 30%. Schließlich werden 90% in antibakteriell aktiver Form renal eliminiert. Cefuroxim weist eine sehenswerte Gewebepenetration auf.

Die Kombination von Cefuroxim und Metronidazol, dass praktische die gesamte Bandbreite von grampositiven bis gramnegativen Bakterien nahezu abgedeckt ist. Weiterhin ist hier nochmals darauf hinzueisen, dass die Anaerobierlücke durch Metronidazol abgedeckt wird.

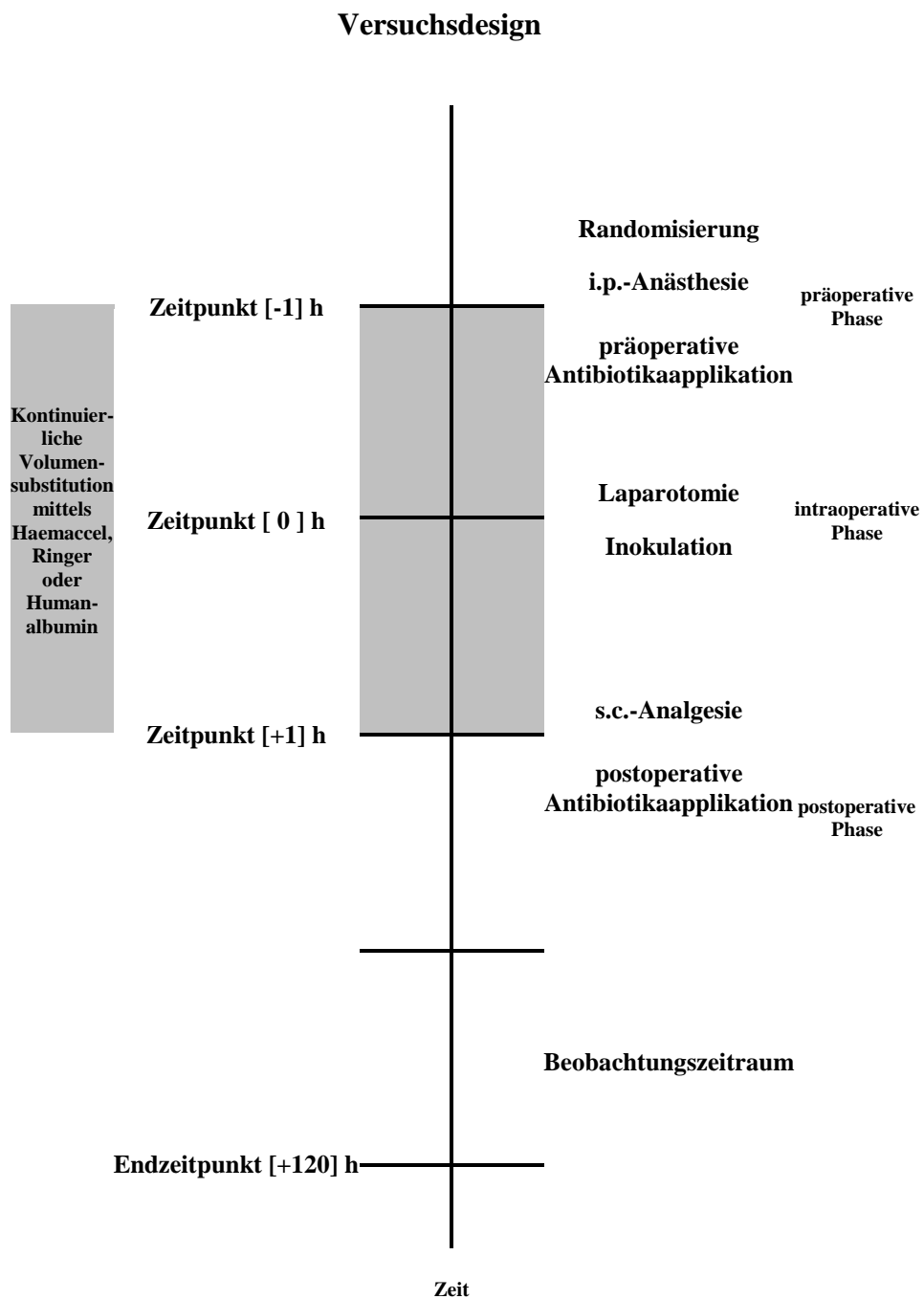


Abbildung 8: Flussdiagramm zum Versuchsablauf

3.7. Der Versuchsablauf am Einzeltier

3.7.1. Präoperative Phase

Die Vorbereitungsphase wurde derart gestaltet, dass vor Versuchsbeginn die Aufgabenverteilung festgelegt wurde, so dass Protokollführung, Operateure etc. - mit dem Sinn jedwedes Chaos zu vermeiden - bereits vorher feststanden.

Jedes Tier wurde um 16:00 Uhr des Vortages nüchtern gesetzt (Wasser ad libidum), zur eindeutigen Identifizierung mit besonderen Ohrmarken gekennzeichnet und per random den jeweiligen Versuchsgruppen zugeordnet (Randomisierung). Wichtig war es, gleichzeitig die Tiere sowohl am Vortag und am Morgen des Versuchstages zu wiegen, um so möglichst genau die entsprechend zu applizierenden Volumina und Konzentrationen auszurechnen.

Am Morgen des Versuchstages wurden die benötigten Medikamente dann in den entsprechend berechneten Volumen und Konzentrationen vorbereitet.

Versuchsdurchführung:

Dokumentationspflicht besteht bei folgenden Maßnahmen (Zeitpunkt, Art, Menge):

SVK- Implantation und Komplikationen

Narkose (i.p. und i.v.) und Analgesie (s.c.)

Volumensubstitutionsmittel (Ringer versus Humanalbumin, Haemaccel, HES)

Histamin-Rezeptorantagonisten

Antibiotikum (i.v.)

Inokulum (i.p.); Auslaufen bei Nahtinsuffizienz;

OP – Beginn / Ende;

Während des Versuches ist auf eine leise Geräuschkulisse zu achten.

Das Versuchstier wird mit der üblichen Dosierung intraperitoneal narkotisiert (z.B: 3 ml/kg KG: 250 g \rightarrow 0,75 ml Narkose). Wenn die Narkosewirkung sichtlich zu erkennen ist (siehe Zeitpunkt 0 h), werden die *Schwanzvenenkatheter* (SVK) an der lateralen Schwanzvene möglichst distal gelegt und mit *Histoacryl* am Schwanz fixiert. Von diesem Zeitpunkt an sollte in kurzen Zeitabständen die Gängigkeit der SVK's überprüft werden. Falls ein SVK nicht mehr gängig ist, muss vor anderen

Maßnahmen ein neuer Katheter gelegt werden. Dies ist Voraussetzung für den reibungslosen Ablauf des Versuchs!

Zeitpunkt [-1] h:

Eine Stunde vor der Operation (*präoperative Phase*) und möglichst rasch nach Katheterimplantation wird das vorher bestimmte Antibiotikavolumen i.v. und darauffolgend 1ml Ringer als Volumengabe langsam appliziert. Bei Antibiotika-Kombinationen wie Cefuroxim und Metronidazol wird das darauffolgend gegebene Volumen gesplittet, d. h. man gibt zuerst das erste Antibiotikum, danach 0,5 ml Ringer, um dann das zweite Antibiotikum und wiederum 0,5 ml Ringer zu geben. Diese Form der Applikation soll die Wahrscheinlichkeit einer durch die Antibiotikagabe induzierten Komplikation vermindern.

Nun werden die Perfusoren eingeschaltet, und es werden die Perfusoren-Schläuche (Leitungen) an die Schwanzvenenkatheter angekoppelt. Die Einstellungen an den Perfusorgeräten sollten nochmals überprüft werden, da jedes Volumenersatzmittel für sich eigene Löslichkeitseigenschaften besitzt. Es sei hier nochmals daran erinnert, dass sich - soweit als möglich - keine Luft(-bläschen) im System befinden darf (dürfen).

Das Tier wird 1h lang ruhig liegengelassen. Dabei sollte beachtet werden, dass die Unterlage weder kalt noch nass ist. Die Umgebungstemperatur sollte im Bereich der üblichen Raumtemperatur (18 – 22 °C) liegen. Zellstoff kann auch als eine weitere Möglichkeit betrachtet werden, die Körpertemperatur der Tiere konstant zu halten, indem man die Tiere damit zudeckt.

Weiterhin gilt es zu beachten, dass während des Versuchs in gleichmäßigen Abständen der Vitalzustand der Tiere beobachtet werden muss, um bei einer Komplikation auf der einen Seite früher zu intervenieren (Reanimation,...) und auf der anderen Seite einen Zusammenhang mit dem jeweiligen auslösenden Ereignis herstellen zu können.

Zeitpunkt [-0,15] h (optional):

Nun werden je nach Versuchsplanung 15 min vor der Operation respektive Inokulation Histaminantagonisten entsprechend der bereits berechneten Dosis (bzw. Menge) i.v. appliziert. Im Speziellen handelt es sich um Dimetinden (*selektiver H1-Rezeptor-Antagonist*) und Cimetidin (*selektiver H2-Rezeptor-Antagonist*). Zusätzlich werden jeweils 0,5 ml NaCl- Lösung 0,9%-ig appliziert. Die Applikation hat auch hier langsam und stetig zu erfolgen. Die Tiere werden nach Applikation wieder an die Perfusoren gekoppelt. (Der Placebogruppe wird stellvertretend NaCl 0,9%-ig in entsprechender Menge appliziert.)

Zeitpunkt [0] h:

Kurz vor der *Laparatomie* werden die Tiere obligat je nach Vigilanz mit 0,1 (bzw. 0,05) ml Narkose nachgespritzt. Das Einsetzen der Narkosewirkung wird überprüft. Hierbei vereinfachen die folgenden Punkte dem Operateur die Entscheidung, ob ausreichende Narkosewirkung eingetreten ist:

1. Der Corneal- (Lidschluss-)reflex ist nicht mehr auslösbar.
2. Kein Ansprechen auf induzierte Schmerzreize (Kneifen an Metacarpalknochen, Bauchhaut)
3. In der Phase der Narkose-Anflutung bleibt der Schwanz der Ratte bei passivem Heben oben, wohingegen bei ausreichender Narkotisierung der Schwanz sich langsam wieder nach unten senkt.
4. Das Zusammenkneifen der Augenlider bei Wirkeintritt.
5. Der Ausfall von spontanen Bewegungen (Flucht, Abwehr, Sprung in die Rückenlage möglich!)
6. Relative Bewegungsstille der Barthaare trotz Manipulation.

3.5.2 Operative Phase

Die somit ausreichend narkotisierte Ratte fixiert man in Rückenlage mit einem Leukosilk-Klebestreifen über dem Brustkorb (CAVE: Einschränkung der Atemexkursion!) und jeweils einem über die Hinterbeine auf einer mit Alufolie bezogenen Styroporplatte (zur Wärmeisolation).

Die mit Stuhl aufgezugene sogenannte *Inokulum-Spritze* wird bereitgelegt.

Das zu eröffnende Fell (in Medianlinie) wird zur Desinfektion (semisteril) und besseren Griffbarkeit mit Kodan Spray mit 1-2 Hüben befeuchtet (Desinfektion) und abgewischt. Mit einer chirurgischen Pinzette wird das Fell angehoben und inzidiert: die Schnittlänge sollte hier etwa 2 cm betragen.

Anschließend werden die geraden Bauchmuskeln stumpf, möglichst ohne Gefäße zu verletzen, freipräpariert. An der nun sichtbaren medianen Faszie setzt man eine Haltenaht. Unter leichtem Zug am Haltefaden wird in unmittelbarer Nähe ein paramedianer Schnitt (0,5 cm) zur Eröffnung des Bauchraumes gesetzt.

CAVE: Das parietale Peritoneum muss miteröffnet sein!

Nun führt man vorsichtig die Inokulum-Spritze ein und verteilt den Stuhl gleichmäßig in das kleine Becken. Nach erfolgter Injektion wird unter kontinuierlichem Zug an der Haltenaht (CAVE: Vermeide Reflux von Stuhl!) der Bauchraum wieder verschlossen.

Hierbei ist besonders auf eine suffiziente Abdichtung des Bauchraums zu achten.

Zum Abschluß wird das Fell mit ausreichend vielen Einzelknopfnähten wieder verschlossen. Das Tier muss nun auf trockenem Grund (z. B. Zellstoff) 1h gelagert werden, um evtl. auslaufendes Inokulum erkennen zu können. Während des Eingriffes, der maximal 4 – 5 min dauert, kann das Tier vom Perfusor-System abgekoppelt werden, da dies dem jeweiligen Operateur Bewegungs- und Interventionsfreiheit verschafft. Nach dem Eingriff wird das Tier zügig an das System wieder angeschlossen.

3.5.3. Postoperative Phase

Zeitpunkt [+1] h:

Eine Stunde nach der Laparatomie und Inokulation koppelt man nun die Tiere von den Perfusoren ab, und es findet die zweite i.v. Antibiotika-Applikation (*postoperative Phase*) entsprechend Zeitpunkt [-1] statt. Es ist empfehlenswert, die Perfusorenspritzen in bezug auf das applizierte Volumen nachzukontrollieren, um eventuelle Differenzen frühzeitig dokumentieren zu können.

Nach beendetem i.v.-Programm löst man den Katheter von der Schwanzhaut und entfernt ihn. Zur postoperativen Analgesie injiziert man den Ratten 100 µl Tramundin subcutan (20 mg / kg KG, 100 µl = 5 mg), indem man die Nackenhaut mit zwei Fingern abhebt und in die sich bildende Hautfalte einsticht. Bei falscher (intrakutaner) Injektion wird ein kleines Fell(-Haut)-Areal an der Punktionsstelle abfallen und eine oberflächliche erkennbare Kruste in den nächsten Tagen hinterlassen (Gewebsnekrose!).

Die durchgeführten Maßnahmen sind jeweils im Protokoll zu dokumentieren, u.a. besteht Dokumentationspflicht bei den folgend genannten Items (Zeitpunkt, Art, Menge):

1. SVK-Implantation und Komplikationen
2. Narkose (i.p. und i.v.) und Analgesie (s.c.)
3. Volumensubstitutionsmittel (Ringer vs. Humanalbumin, Haemaccel, HES)
4. Histaminrezeptorantagonisten
5. Gewählte(s) Antibiotikum (Antibiotikakombination)
6. Inokulum (i.p.)
7. Auslaufen des Inokulums bei Nahtinsuffizienz
8. Beginn und Ende des operativen Eingriffs

Während des gesamten Versuchs ist eine optische Kontrolle der Vitalfunktionen indiziert, um gegebenenfalls schnell reagieren zu können (Reanimation, Volumen).

Nun schließt sich die postoperative Beobachtungsphase an, in der die Tiere zunächst stündlich (die ersten 12 h), später in größeren Zeitabständen (und zwar alle 12h)

observiert werden und ggf. der Tod eines Tieres dokumentiert wird. Die Beobachtung endet nach 120 h. An diesem Endpunkt wird die Mortalität in den Versuchsgruppen festgehalten und verglichen.

Albumin versus Placebo		
Datum:		Gruppe / Nummer:
Nüchtern seit:		Geschlecht:
Operateur:		Lieferdatum:
		Gewicht:
	Zeit	Bemerkungen
Narkose () ml		Fentanyl 0,05 mg/ml und Droperidol 2,5 mg/ml; 3ml /mg /KG i.p.
SVK-Implantation		
Narkose nachgespritzt		(1.) 0,1 mg/ml KG - i.v.
		(2.) 0,05 mg /ml KG - i.v.
Antibiotikagabe prä-OP		Cefuroxim ()
		Metronidazol ()
Beginn Perfusor t = [-1]h		() Albumin / Ringerlösung
		() Ringer (Placebo)
Laparotomie & Inokulation t = [0] h		Inokululum (MIX-4) 1,8 ml/kg KG
Ende Perfusor und Antibiotikagabe post-OP t = [-1] h		Cefuroxim ()
		Metronidazol ()
Analgesie (0,1ml)		Tramadol s.c. 20 mg/kg KG post-OP
Tod		

Abbildung 9: Versuchsprotokoll

4. Ergebnisse

4.1. Einfluss von Haemaccel auf die Überlebensrate (Survival) im Vergleich zu Ringerlösung

In diesem Versuchsabschnitt wurden Haemaccel und Ringerlösung (Placebo) miteinander verglichen. In den Versuch gingen insgesamt 40 Versuchstiere ein, die jeweils zu zehnt in eine der Gruppen zugeordnet wurden.

Zur Inokulation wurde die MIX-4-Stuhllösung verwendet.

In der Gruppe, der Haemaccel infundiert wurde, überlebten insgesamt 8 Tiere den Eingriff. Die Placebogruppe registrierte hingegen 10 (10 aus 18) überlebende Tiere. Hier muss der Zusatz gemacht werden, dass zwei Tiere bereits während der Narkoseeinleitung verstarben. Die Überlebensraten betrugen 40% in der Haemaccel-Gruppe und 55,56 % in der Placebo-Gruppe ($p=0,527$)

Im Vergleich der mittleren Überlebenszeiten erreichte die Haemaccel-Gruppe etwa 70 h und die Placebogruppe etwa 80 h. ($p=0,800$)

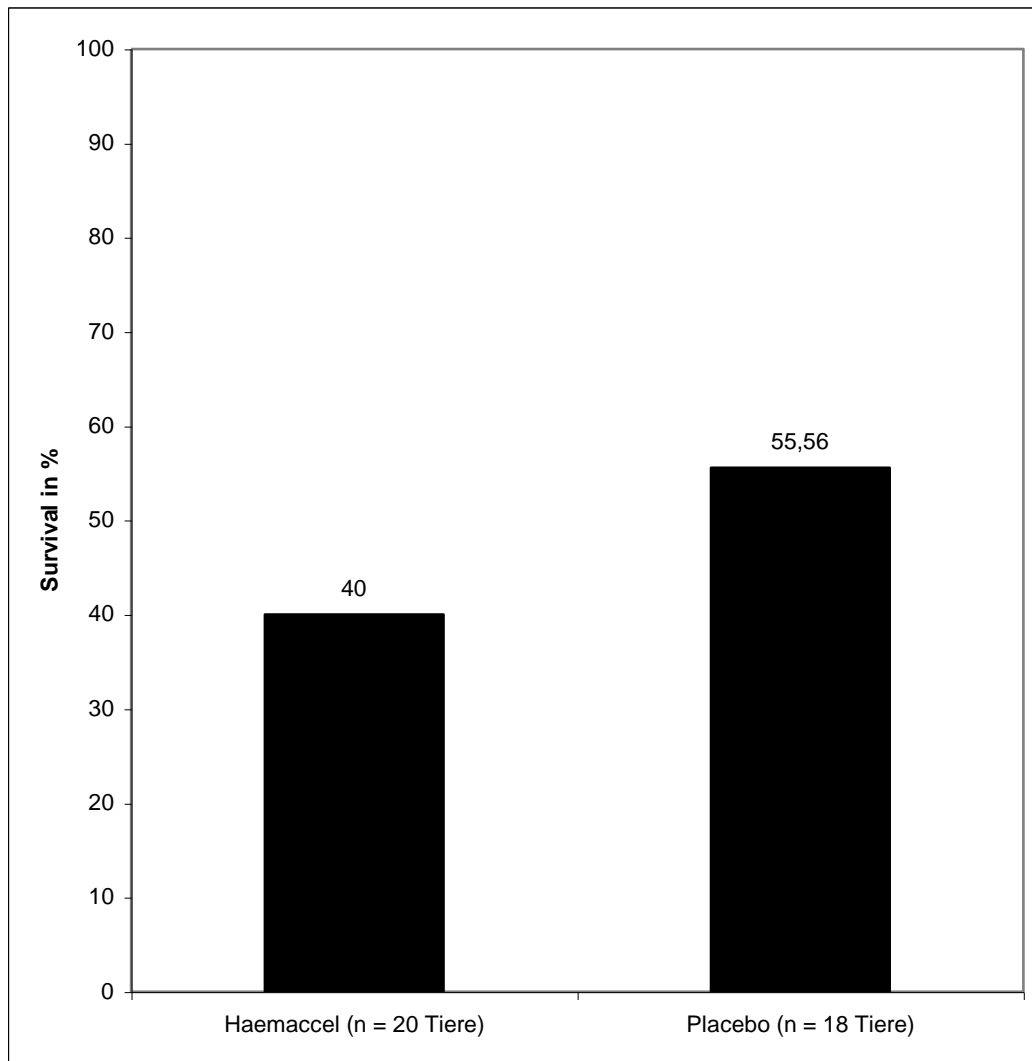


Abbildung 10: Vergleich der Überlebensraten (in %) zwischen Haemaccel und Ringerlösung (Placebo)

Placebo: Ringerlösung (Flow-Rate: 4, 5 ml / h)

Haemaccel (Flow-Rate: 2, 3 ml / h)

Antibiotikaprophylaxe: 2 ml / kg KG

Cefuroxim 10 ml / kg KG

Metronidazol 3,5 ml / kg KG

Stuhl (MIX-4): 1,8 ml / kg KG (1 : 2,5-Verdünnung)

N = 20 Tiere (Haemaccelgruppe), 18 Tiere (Placebogruppe)

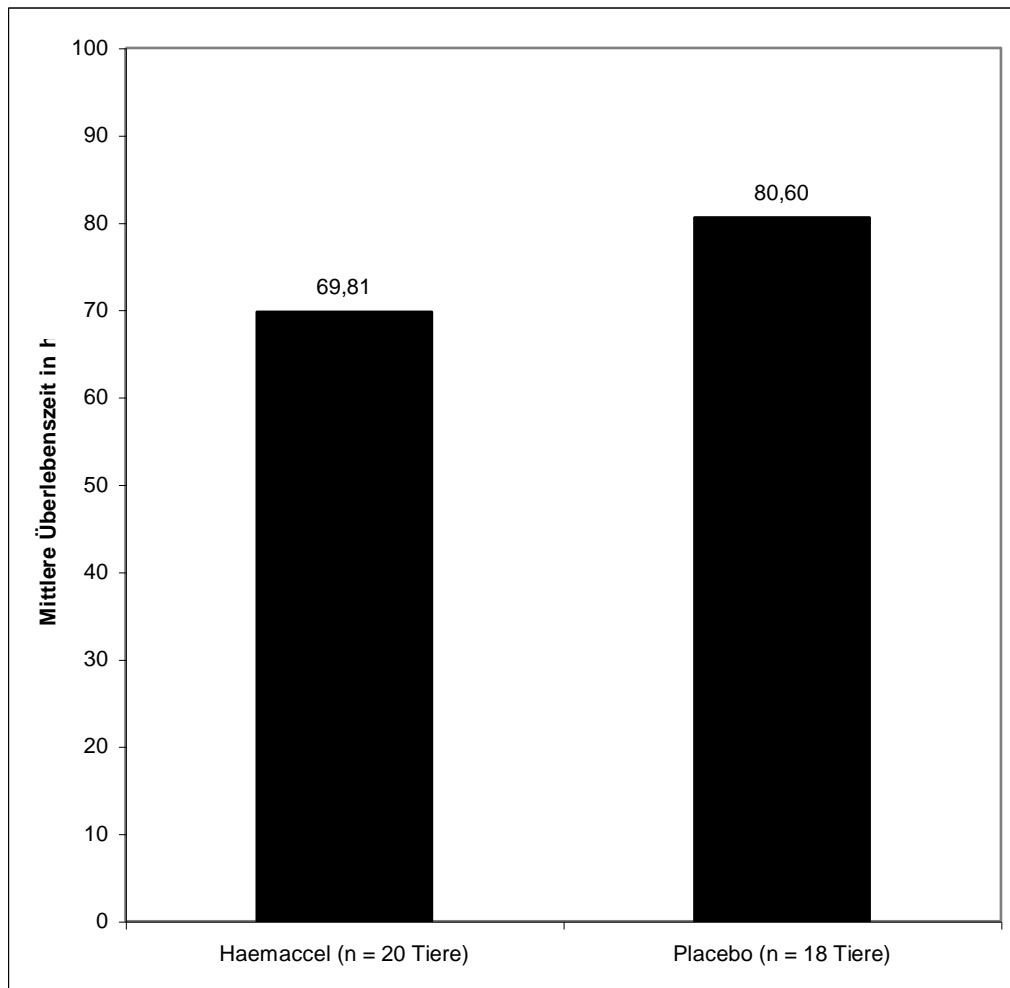


Abbildung 10: Vergleich der mittleren Überlebenszeiten (in h) zwischen Haemaccel und Ringerlösung (Placebo)

Placebo: Ringerlösung (Flow-Rate: 4,5 ml / h)

Haemaccel (Flow-Rate: 3 ml / h)

Antibiotikaprophylaxe: 2 ml / kg KG

Cefuroxim 10 ml / kg KG

Metronidazol 3,5 ml / kg KG

Stuhl (MIX-4): 1,8 ml / kg KG (1 : 2,5-Verdünnung)

N = 20 Tiere (Haemaccelgruppe), 18 Tiere (Placebogruppe)

4.2. Einfluss von HES auf die Überlebensrate im Vergleich zur Ringerlösung

Im Versuchsabschnitt, in dem HES 6% (200 / 0,5) mit Ringerlösung (Placebo, Kontrollgruppe) verglichen wurde, wurden insgesamt 40 Tiere benutzt, wovon 20 Tiere jeweils in eine der zwei Gruppen zugeordnet wurden.

In beiden Gruppen überlebten jeweils 11 der Tiere, 9 Tiere erlagen der Sepsis.

Dieses Resultat entspricht in Zahlen:

Sowohl die mit HES 6% (200 / 0,5) substituierten Tiere, als auch diejenigen, die mit Ringerlösung (Placebo) behandelten erreichten eine Überlebensrate von 55 %. ($p=0,527$) Es ergab sich also kein Hinweis auf irgendwelche Unterschiede. Jedoch erwies sich bei den Tieren, die als Volumen HES 6% (200 / 0,5) bekommen hatten, eine leicht verlängerte mittlere Überlebenszeit von ca. 79 h im Gegensatz zu der Kontrollgruppe mit ca. 76 h ($p=0,800$).

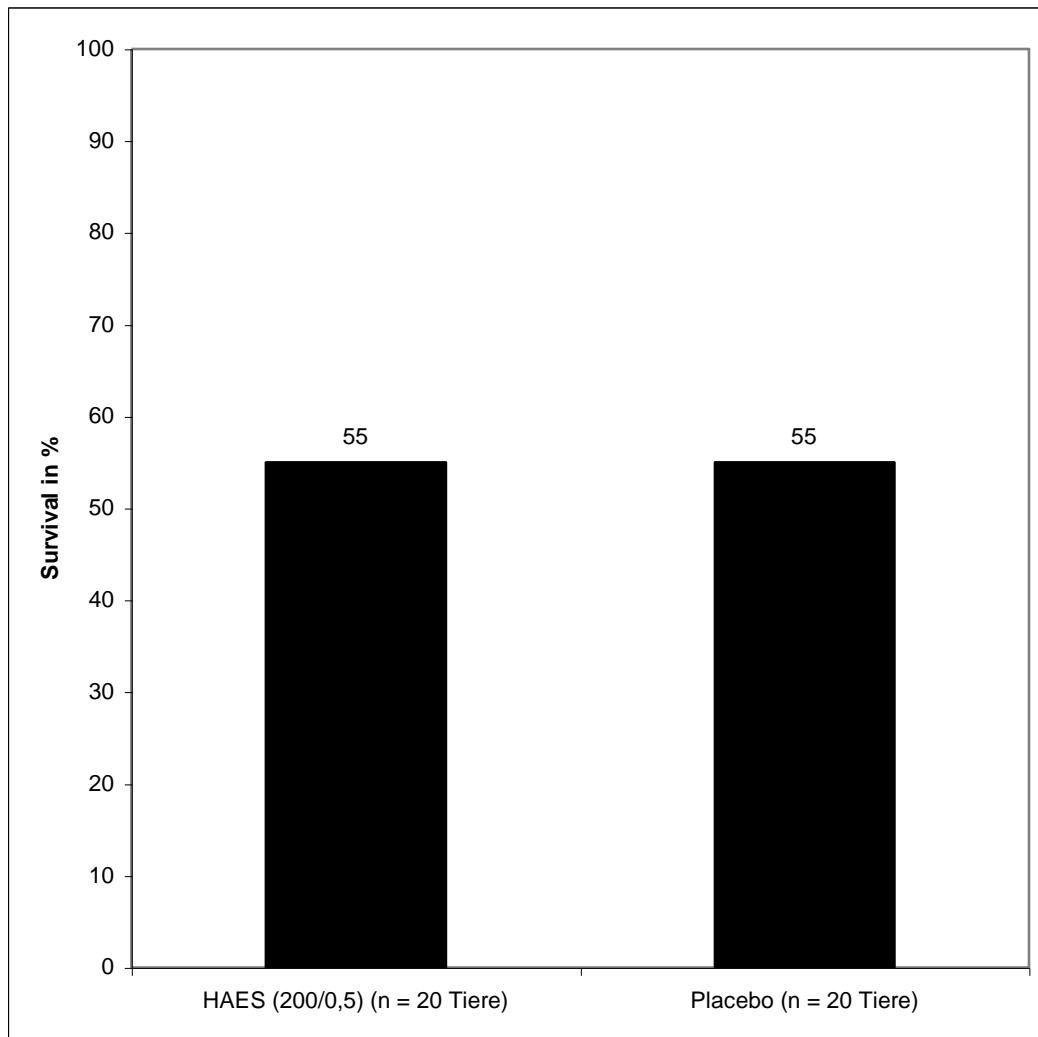


Abbildung 11: Vergleich der Überlebensraten (in %) zwischen HAES und Ringerlösung (Placebo)

Placebo: Ringerlösung (Flow-Rate: 4, 5 ml / h)

HAES 6% (200/0, 5) (Flow-Rate: 2, 3 ml / h)

Antibiotikaprophylaxe: 2 ml / kg KG

Cefuroxim 10 ml / kg KG

Metronidazol 3,5 ml / kg KG

Stuhl (MIX-4): 1,8 ml / kg KG (1 : 2,5-Verdünnung)

N = 20 Tiere pro Gruppe

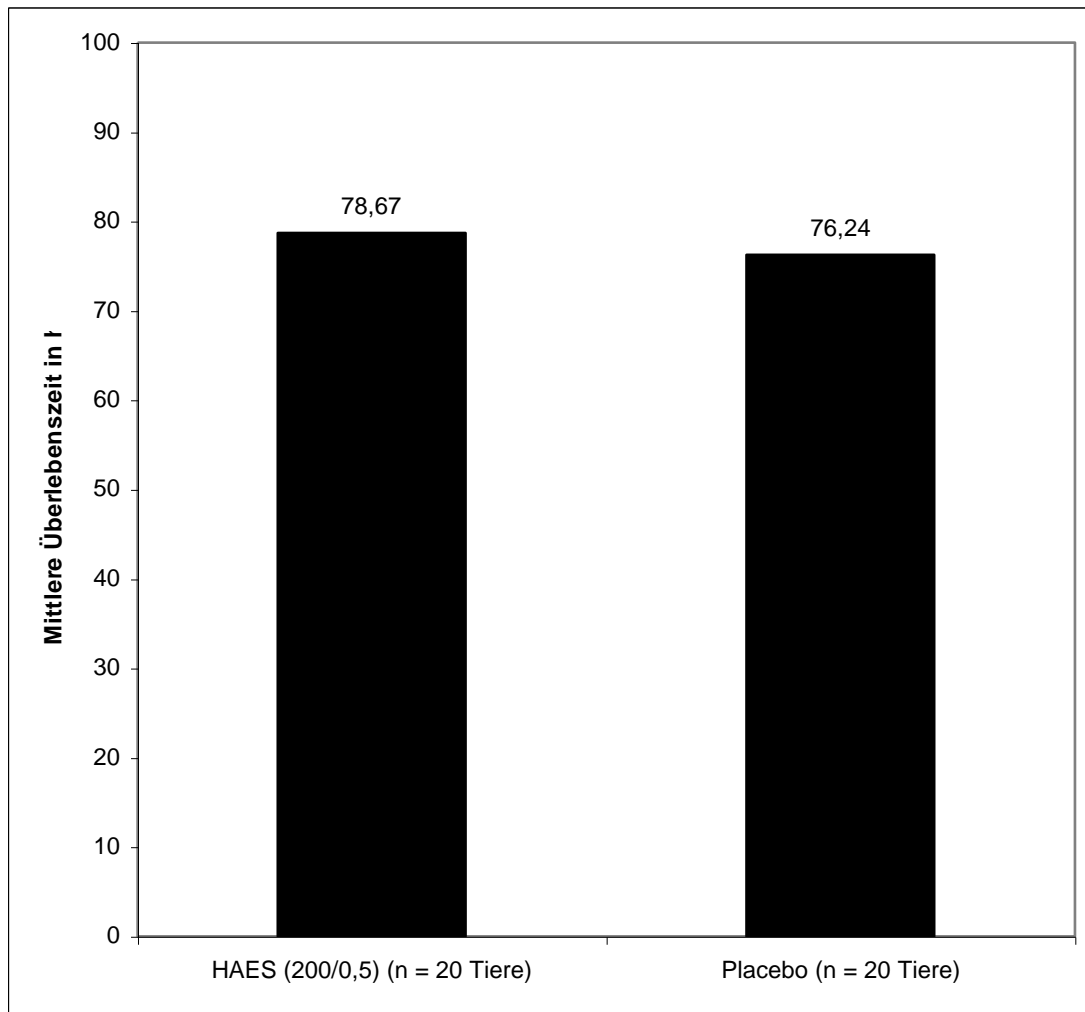


Abbildung 12: Vergleich der mittleren Überlebenszeiten (in h) zwischen HAES 6% (200/0,5) und Ringerlösung (Placebo)

Placebo: Ringerlösung (Flow-Rate: 4,5 ml / h)

HES 6% (200/0,5) (Flow-Rate: 2,3 ml / h)

Antibiotikaphylaxe: 2 ml / kg KG

Cefuroxim 10 ml / kg KG

Metronidazol 3,5 ml / kg KG

Stuhl (MIX-4): 1,8 ml / kg KG (1 : 2,5-Verdünnung)

N = 20 Tiere pro Gruppe

4.3. Einfluss von Humanalbumin auf die Überlebensrate im Vergleich zu Ringerlösung

In der ersten Versuchsdurchführung wurde Humanalbumin 20% mit Ringerlösung (Placebo) verglichen. Den beiden Gruppen wurden jeweils 20 Versuchstiere zugeordnet.

Zur Inokulation wurde die MIX-3-Stuhllösung benutzt.

In der Gruppe, in der mit Humanalbumin substituiert wurde, überlebten 11 Tiere die Intervention, 9 Tiere jedoch erlagen der Sepsis. Dies entspricht einer Überlebensrate von 55% ($p = 0,527$).

In der Placebogruppe, in der mit Ringerlösung substituiert wurde, überlebten 10 Versuchstiere die Intervention und 10 Versuchstiere erlagen dem Eingriff.

Im Vergleich der mittleren Überlebenszeiten ergab sich für die Humanalbumin ein Wert von ca. 83 h und in der Placebogruppe ein Wert von ca. 74h ($p = 0,89$)

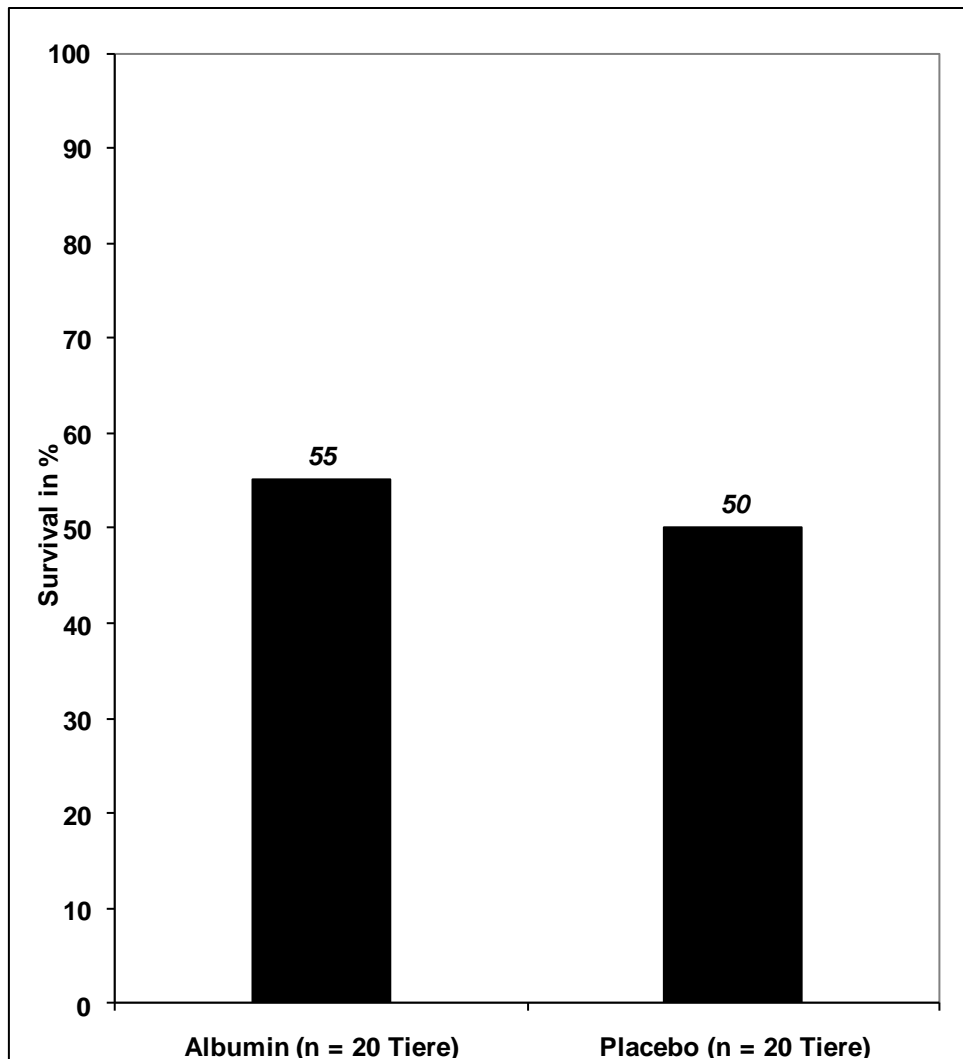


Abbildung 13: Vergleich der Überlebensraten (in %) zwischen Humanalbumin und Ringerlösung (Placebo) bei einer Stuhlinokulumkonzentration von 1,6 ml/kg KG

Placebo: Ringerlösung (Flow-Rate: 4,5 ml / h)

Humanalbumin 20% (Flow-Rate: 2,3 ml / h)

Antibiotikaprophylaxe: 2 ml / kg KG

Cefuroxim 6,66 ml / kg KG

Metronidazol 2,32 ml / kg KG

Stuhl (MIX-3): 1,6 ml / kg KG (1 : 5-Verdünnung)

N = 20 Tiere pro Gruppe

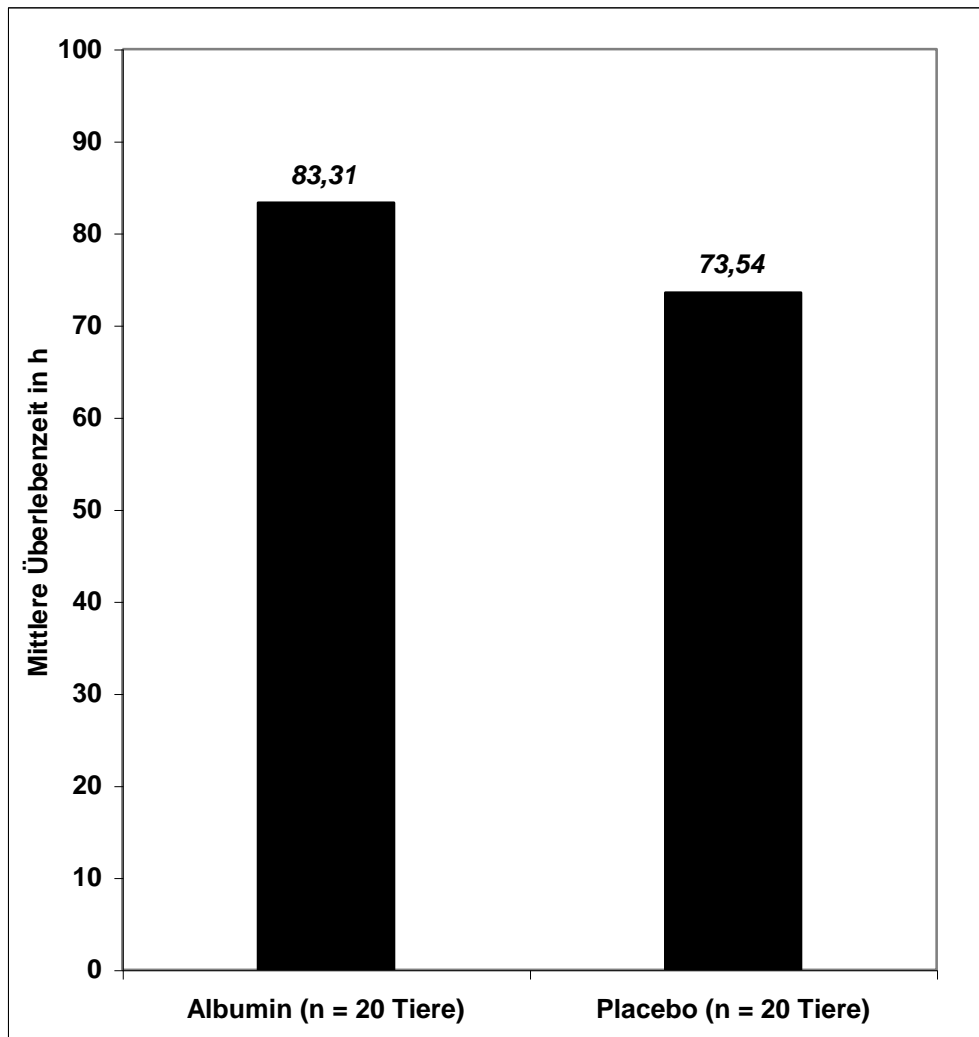


Abbildung 14: Vergleich der mittleren Überlebenszeiten (in %) zwischen Humanalbumin und Ringerlösung (Placebo) bei einer Stuhlinokulumkonzentration von 1,6 ml/kg KG

Placebo: Ringerlösung (Flow-Rate: 4,5 ml / h)

Humanalbumin 20% (Flow-Rate: 2,3 ml / h)

Antibiotikaprophylaxe: 2 ml / kg KG

Cefuroxim 6,66 ml / kg KG

Metronidazol 2,32 ml / kg KG

Stuhl (MIX-3): 1,6 ml / kg KG (1 : 5-Verdünnung)

N = 20 Tiere pro Gruppe

4.4. Einfluss von Humanalbumin in Kombination mit Histaminantagonisten auf die Überlebensrate im Vergleich zur Ringerlösung

In diesem Versuchsabschnitt wurden Humanalbumin 20%, Humanalbuminlösung 20% unter Antihistaminikaprophylaxe, und Ringerlösung als Placebogruppe miteinander verglichen. Zur Inokulation wurde MIX-4-Stuhllösung verwendet. Bei näherer Betrachtung wurden sowohl in der Humanalbumin Gruppe, als auch in der Gruppe unter Antihistaminikaprophylaxe und in der Placebogruppe eine Überlebensrate von nur 20% festgestellt. Die mittleren Überlebenszeiten differierten jedoch. Dabei erreichte die Gruppe in der nur Humanalbumin 20% infundiert wurde einen Wert von ca. 24h, die Gruppe unter Antihistaminikaprophylaxe einen Wert von ca. 34 h und die Placebogruppe einen Wert von ca. 43 h ($p=0,427$).

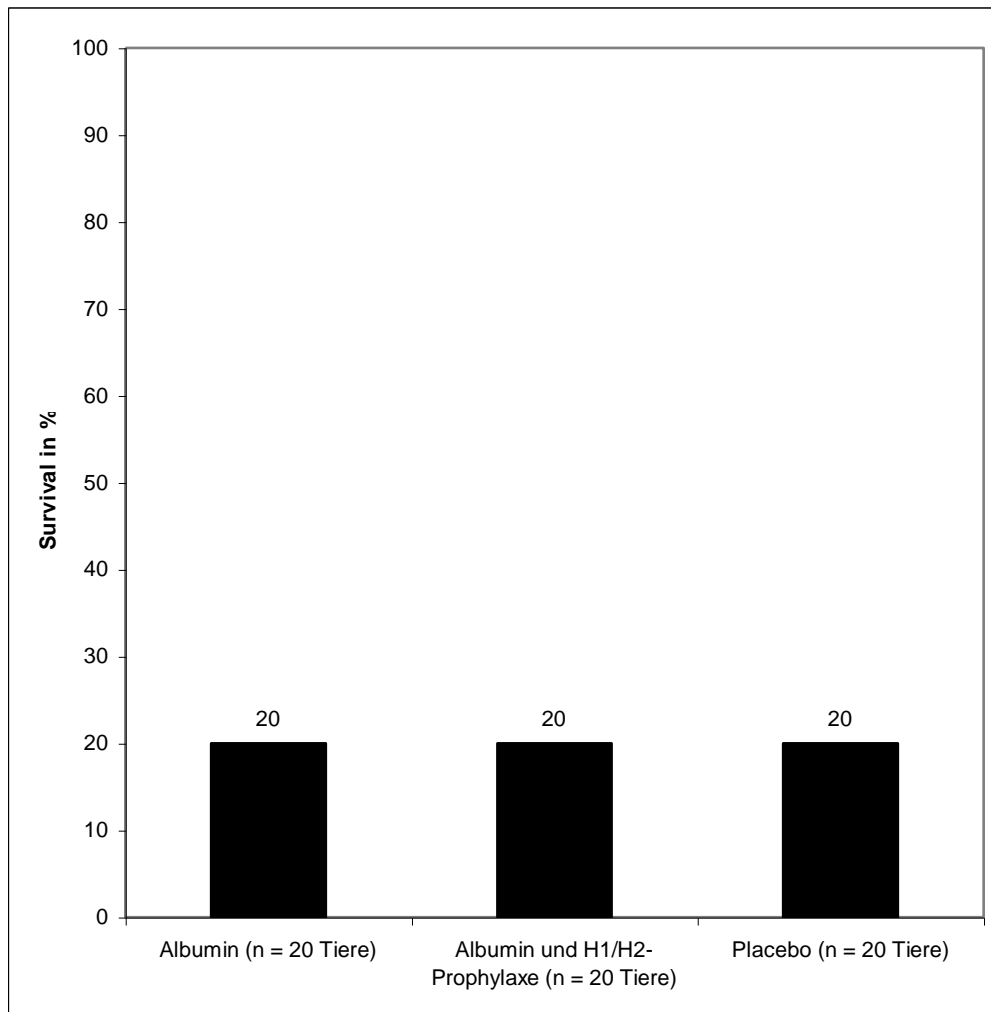


Abbildung 15: Vergleich der Survivals (in %) zwischen Humanalbumin, Humanalbumin mit Antihistaminikaprophylaxe und Ringerlösung (Placebo)

Placebo: Ringerlösung (Flow-Rate: 4,5 ml / h)

Humanalbumin (Flow-Rate: 2,3 ml / h)

Antihistaminikaprophylaxe:

Dimetinden (Fenistil[®]): 0,1mg/kg KG

Cimetidin (Tagamet[®]): 5,0 mg/kg KG

Antibiotikaprophylaxe: 2 ml / kg KG

Cefuroxim 10 ml / kg KG

Metronidazol 3,5 ml / kg KG

Stuhl (MIX-4): 1,8 ml / kg KG (1 : 2,5-Verdünnung)

N = 20 Tiere pro Gruppe

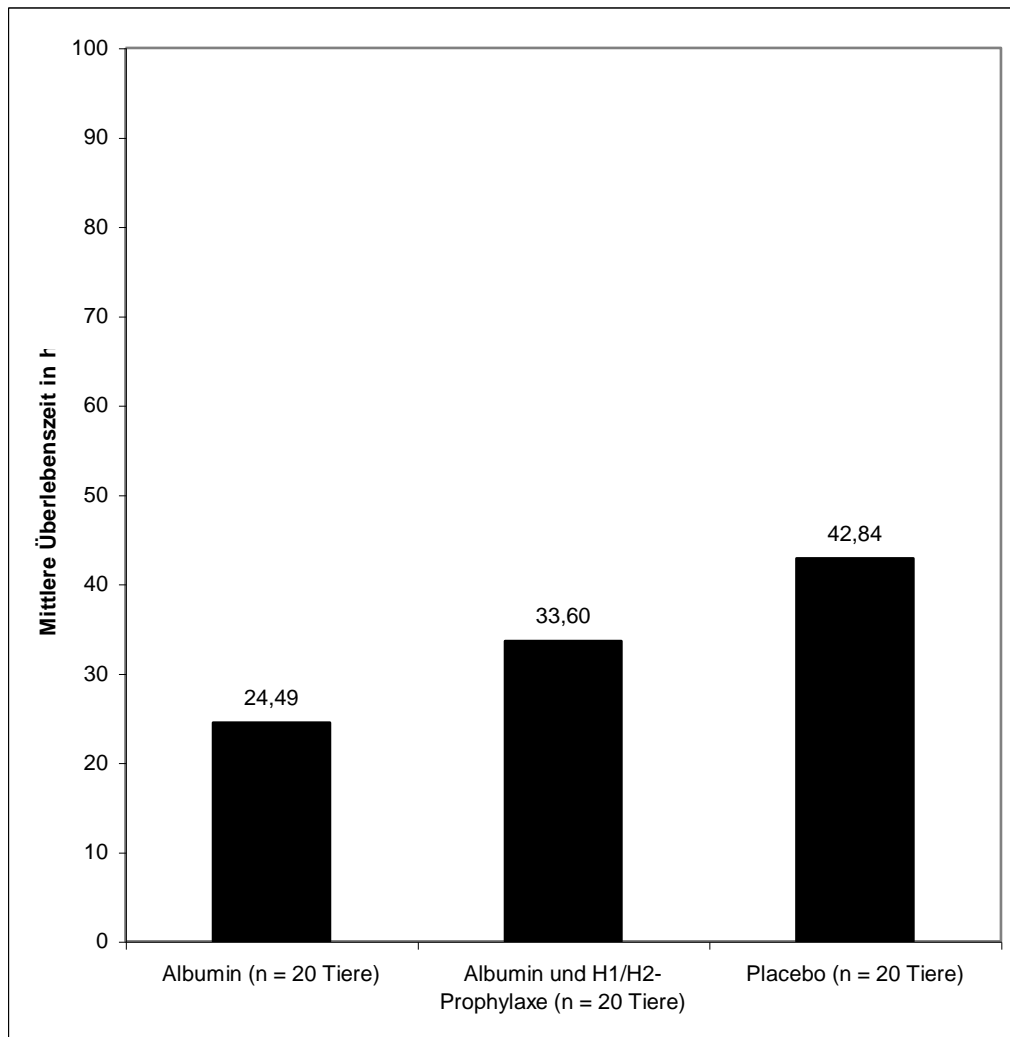


Abbildung 16: Vergleich der mittleren Überlebenszeiten (in h) zwischen Humanalbumin, Humanalbumin mit Antihistaminikaprophylaxe und Ringerlösung (Placebo)

Placebo: Ringerlösung (Flow-Rate: 4,5 ml / h)

Humanalbumin (Flow-Rate: 2, 3 ml / h)

Antihistaminikaprophylaxe:

Dimetinden (Fenistil[®]): 0,1mg/kg KG

Cimetidin (Tagamet[®]): 5, 0 mg/kg KG

Antibiotikaprophylaxe: 2 ml / kg KG

Cefuroxim 10 ml / kg KG

Metronidazol 3,5 ml / kg KG

Stuhl (MIX-4): 1,8 ml / kg KG (1 : 2,5-Verdünnung)

N = 20 Tiere pro Gruppe

5. Diskussion

5.1. Etablierung eines Tier-Modells im Rahmen des Sepsis-Geschehens in einer klinik-modellierenden randomisierten Tierstudie (CMRT)

Das Bestreben, die Mängel und Schwächen bisheriger Tierversuchsmodelle, insbesondere hinsichtlich des Transfers der Ergebnisse in den klinischen Alltag, zu überwinden, war eine Hauptzielsetzung und gelingt nun in der Etablierung des CMRT-Konzepts.

Es ist nun möglich und sichergestellt, daß die in den Tierversuchen ermittelten Konklusionen, ihre Anwendbarkeit in der klinischen Arbeit erhalten und - noch viel wichtiger - können klinische Beobachtungen genau so in diesem Tiermodell reproduziert und verfestigt werden.

Die Anforderung, die klinische Realität weitestgehend im Studiendesign abzubilden, erklärt den Umfang des Designs, welches angewandt wurde. Bereits Neugebauer et al. haben über mögliche Vor- und Nachteile bisheriger Tierversuchskonzepte in Bezug auf septischen Schock und Histamin im Rahmen einer Meta-Analyse berichtet. Die Resultate und Erfahrungen sind in die Konzeption der CMRT mit eingeflossen. Defizitäre Tierversuchskonzept wurden als Negativbeispiele in die Überlegungen miteingebracht (Ayala 1990 & 1991, Stylianos 1991, Wichmann 1998)

Bei der Modellierung dieses Designs war es entscheidend, möglichst viele klinisch relevante Parameter zu berücksichtigen und in die Studie mit einzubeziehen. Eng an dieses Ziel gekoppelt war, komplexe Zusammenhänge physiologischer und immunologischer Natur nicht außer Acht zu lassen. Hierzu gehörten z.B. die Auswahl der Antibiotika-Kombination, die wie bei Van Vlem et al 1996 und Riesbeck et al 1994 beschrieben suppressorische und exzitatorische Wirkung auf die Immunantwort haben kann.

Weiterhin mussten etablierte Standards für die Durchführung prospektiver, randomisierter, klinischer Studien Berücksichtigung finden. Insbesondere sind Anforderungen, die in der Literatur zur Erforschung von Peritonitis und Sepsis gestellt werden, wie z.B. Zuverlässigkeit, Standardisierung, Reproduzierbarkeit und Nachbildung des humanen Krankheitsprozesses gerade in diesem Tiermodell erfüllt worden (Lorenz et al. 1994, Bauhofer et al. 1998, Sayek et al. 1997).

Summa summarum ist das Konzept der klinikmodellierenden randomisierten Tierstudien (CMRT) als Weiterentwicklung der veralteten Tierversuchsmodellen anzusehen – geleitet von dem Gedanken eine maximal mögliche Anpassung an den klinischen Alltag zu schaffen. Somit erreicht man eine Grundlage präklinisch erworbene Erkenntnisse und Erfahrungen in geplante klinische Studien einfließen zu lassen. Gleichzeitig minimiert man die Möglichkeit von Rückschlägen beim Übergang von präklinischen zu klinischen Studien (Celik et al. 1998, Bauhofer et al 1998) – nicht zu vergessen sind die dadurch reduzierten Kosten.

Letztlich wird die Lücke zwischen Grundlagenforschung und klinischer Umsetzung verringert und im besten Fall geschlossen. Hierzu sind die Arbeiten von Lorenz et al, Stinner et al und Bauhofer et al 2001 ein exemplarisches Beispiel. Weitere Arbeiten beschreiben die erfolgreiche Umsetzung des CMRT-Modells auch innerhalb der Unfallchirurgie (Junge et al 1999, Junge et al 2002, Celik et al 2000).

Abschließend sollte noch einmal betont werden, daß das Konzept, der Klinik modellierenden randomisierten Studie (CMRT) keinesfalls die klinische, prospektive, kontrollierte randomisierte Doppelblindstudie ersetzen soll, sondern ein höheres Maß an Komplexität im Gegensatz zu anderen Studien erreichen soll.

5.2. Kristalloide versus Kolloide et vice versa

Es ist seit je her ein heftig umstrittenes Thema, welches Volumenssubstitutionsmittel perioperativ zum Einsatz kommen sollte. International besteht trotz intensivster Forschung bis heute kein Konsens, ob kristalloiden oder kolloidalen Lösungen der Vorzug gegeben werden sollte.

Bezüglich des klinischen Einsatzes verschiedener Volumensubstitutionsmittel kann man feststellen, dass der Gebrauch zum Einen von *Dogmatismus* („Lehrmeinung des Hauses“), zum Anderen von *regionaler Verfügbarkeit* (in den USA ist beispielsweise lediglich HES 450/0,7 erhältlich (Dieterich 2001), und Kolloide auf Gelatine Basis erst gar nicht zugelassen (Kohler 2006) oder „*man hat es nicht anders gelernt*“ dominiert wird.

Nichtsdestotrotz hat das Ringen um das richtige Volumenersatzmittel noch keinen eindeutigen Sieger hervorgebracht. Anhand grundlegender Übersichtsarbeiten (Choi et al. 1999) und Metaanalysen Schierhout et al. 1998 und Wilkes et al 2001 wird das Fundament für ein „*remis*“ verstärkt – im gleichen Moment erhitzen sich die Gemüter und uns erwarten sicherlich noch emotionsgeladene Debatten.

Fakt ist, dass derzeit keine kontrollierten, randomisierten, prospektiven Studien mit entsprechend hohen Patientenzahlen existieren, die eventuelle Überlebensunterschiede darlegen. Dies liegt nicht zuletzt daran, dass eine derartige Studie eine entsprechende Logistik verlangt und sehr zeit- und kostenintensiv wäre, zumal sie multizentrisch durchgeführt werden müsste (Nolan 1999).

Ein weiterer Nachteil ist die durch die zahlreichen Studien entstandenen enormen Wissenszuwachs über die vorteilhaften und nachteiligen pharmakodynamischen Profile einzelner kristalloider und kolloidaler Volumenersatzmittel. Der klinische Nutzen ist dementsprechend in Frage zu stellen, da diese Daten eher verwirren, als dass sie eine Entscheidungsgrundlage darstellen.

Betrachtet man das Humanalbumin kritisch, so muss es verdächtigt werden, bedingt durch einen transkapillären Übertritt bei Capillary Leak für die Ausbildung eines Volumenshifts bei Intensivpatienten verantwortlich zu sein. Hier findet die Diskussion einen abstrusen Höhepunkt: Die Ausbildung eines interstitiellen Lungenödems könnte zum Einen wie eben beschrieben, erklärt werden, zum Anderen kann beim Einsatz kristalloider Lösungen, die nachhaltig den intravasalen KOD senken, die Entwicklung eines interstitielles Lungenödem gleichermaßen valide begründet werden. (Dieterich 2001). Der Patient profitiert also nicht von der Auswahl des jeweiligen Volumensubstitutionsmittels, sondern letztlich durch ein adäquates Monitoring.

Zudem werden dem Humanalbumin proinflammatorische Eigenschaften zugesprochen in Form von einer zusätzlichen Mediatorbelastung (PKA-HAGEMANN-Faktor) des menschlichen Organismus. Ein weiterer Kritikpunkt, dem sich das Humanalbumin aussetzen muss, ist die vergleichsweise außerordentlich lange Infusionszeit (200ml Albumin benötigen lege artis eine Infusionszeit zwischen 40 min und 66 min!), so dass Albumin für die rasche Volumensubstitution nicht mehr in Frage kommt. Zudem ist Humanalbumin vergleichsweise teuer (Bloos 2004).

Bei näherer Betrachtung des HES fällt auf, dass HES nicht gleich HES ist. Wie in der Einleitung beschrieben, handelt es sich dabei um verschiedene Stärkepräparationen, die sich in variablem Ausmaß in ihrem pharmakokinetischen und –dynamischen Profil unterscheiden. Den älteren Präparationen (wie z.B. HES (450/0,7)) wurde eine gewisse Nephrotoxizität (Shortgen 2001) und die Gerinnung negativ beeinflussende Aktivität (wie z. B. von Willebrandt-ähnliches Syndrom) zugesprochen (Kapiotis et al 1994). Für die aktuellen Präparate (HES 200/0,5 und HES 130/0,4) gilt dies nicht mehr, dies gelang lediglich durch simple Modifikationen am HES-Molkül.

Ein wichtiger Grund, weshalb die modernen mittelmolekularen und mittel- bis niedrigrigsubstituierten HES Präparate in Europa zum Einsatz kommen, ist ihr ausgesprochen günstiger Effekt auf das sog. Capillary leakage bei Sepsis Patienten (Kohler 2006)

Ferner werden HES-Präparate in der Aufrechterhaltung einer adäquaten Mikrozirkulation und Sauerstoffversorgung bei kritisch Kranken als effektiv eingeschätzt (Hankeln et al 1998). Die aktuellen HES Präparate brillieren in ihrer Eigenschaft positiv auf die Hämorheologie Einfluss zu nehmen und bezüglich der Gerinnung nahezu indifferent zu sein (Entholzner 2000). Ausserdem sind positive Erfahrungen beim ARDS („adult respiratory distress syndrome“) nicht von der Hand zu weisen (Boldt 2002). Nichtsdestotrotz ist das Indikationsgebiet insbesondere bei niereninsuffizienten Patienten als limitiert anzusehen, daher eignen sich Gelatine Präparate hier als hervorragendes Reservekolloid.

Gelatinepräparate sind in den USA bereits nicht mehr zugelassen (Ring 1977), da sie im Vergleich zu den anderen Volumensubstitutionsmitteln das ungünstigste

Nebenwirkungsprofil aufweisen (www.anaesthesia.at), insbesondere die potentielle Möglichkeit der Prionenübertragung wird hier hervorgehoben. Anaphylaktoide Reaktionen stellen nach wie vor die wichtigste Gefährdung dar (Cone 1995), im Ausmaß nahezu der Inzidenz von Dextranen vergleichbar. Die früher geglaubte gerinnungsinerte Eigenschaft von Gelatine muss nun aufgegeben werden, da einerseits in vitro Untersuchungen eine Erniedrigung des Fibronektinspiegels und andererseits signifikante Veränderungen im Thromboelastogramm nach Gelatine-Infusionen am Patienten festgestellt haben (Tabuchi et al 1995, De Jonge et al 1998).

Im klinischen Einsatz ist nachteilig das häufige Nachinfundieren, da Gelatine rasch renal eliminiert wird. Zwar ist der diuresesteigernde Effekt positiv für die Nierenfunktion anzusehen, aber der primär intendierte volumenexpandierende Effekt bleibt aus, da Gelatine nahezu isoonkotisch zu humanem Plasma ist. Dies ist von besonderer ökonomischer Bedeutung: Eine Kostenanalyse unterschiedlicher Volumenersatzregime erbrachte keinen Vorteil des an sich preiswerten Gelatine im Vergleich zu teureren HES-Präparationen, da es signifikant häufiger infundiert werden musste (Boldt 2000) – au contraire: sie waren kostenäquivalent!

Interessant ist aber hier zusätzlich zu erwähnen, daß auch Gelatinepräparationen im Vergleich zu HAES-Präparaten gleich Überlebensraten und gleiche Morbidität innerhalb von Tierexperimenten erbrachten (Van der Linden 1998) und im Vergleich zu den USA im British Empire weiterhin landläufig im Einsatz sind.

Bezüglich der kristalloiden Lösungen sei nochmals erwähnt, sie sind aus der grundsätzlichen Volumentherapie nicht wegzudenken.

Beachtenswert ist die bei größeren Infusionsvolumina (insbesondere bei physiologischen NaCl) regelmäßig beobachtete hyperchlorämischen metabolische Azidose. Im Vergleich zu kolloidalen Lösungen muss bis zu viermal mehr Flüssigkeit infundiert werden. Dies geht Hand in Hand mit einer interstitiellen Überwässerung mit daraus resultierenden Gewebeödemen.

Wenn man den Daten von Drobin und Hahn (1999) und Thomas (2004) glauben schenken darf, verändert sich der Eliminationsratenkoeffizient kristalloider Lösungen (in diesem Fall Ringer-Laktat) im Zustand der akuten Hypovolämie.

Diese veränderte Kinetik, so Thomas, könnte möglicherweise ein Grund für unterschiedliche Studienresultate sein.

Abschließend sei hier noch auf eine aktuelle Fragebogenaktion von Boldt, Schöllhorn und Dietrich (Boldt 2006) hingewiesen, in der verschiedene Intensivstationen und ICU's in ganz Deutschland bezüglich des vorgezogenen Volumenersatzmittels (ohne Angabe der Indikation) befragt wurden. Die meisten Kliniken setzten HAES-Produkte ein (84 %), an zweiter Stelle wurden kristalloide Lösungen eingesetzt (46 %). Humanalbumin wurde lediglich durch Spezialdisziplinen (Neonatologie, Kinderchirurgie und Verbrennungsmedizin) angewandt.

5.3. Interpretation der Ergebnisse

Der Vergleich zwischen Haemaccel (Gelatineabkömmling) und Ringerlösung erbrachte leichte Vorteile für kristalloide Lösungen, jedoch war der Unterschied nicht signifikant genug, um von einem eindeutigen Vorteil zugunsten der kristalloiden Lösung zu sprechen. Auffallend war, dass eine kürzere Überlebenszeit der mit Haemaccel substituierten Tiere zu beobachten war. Im Verlauf des Versuches konnte man beobachten, dass die Tiere, die mit Haemaccel infundiert wurden, insgesamt unruhiger waren. Dass von Gelatinepräparaten ein im Vergleich zu anderen Volumenssubstitutionsmittel höheres allergogenes Potential ausgeht, wurde bereits in der Einleitung besprochen, jedoch kann man in diesem Fall keine weiterführenden Konklusionen anstellen, da die Ergebnisse nicht signifikant genug sind.

Der Vergleich zwischen HES und Ringerlösung erbrachte hinsichtlich Survival und Überlebenszeit keinen Unterschied. Die Ergebnisse waren nahezu kongruent. Innerhalb dieses Versuches wurden keine Auffälligkeiten festgestellt.

Der Vergleich zwischen Humanalbumin und Ringerlösung wies keine Unterschiede bezüglich der Mortalitätsrate auf, lediglich fiel das Ergebnis für die

mittlere Überlebenszeit zugunsten von der mit Albumin infundierten Tiere auf, das jedoch nicht signifikant war.

Der Vergleich zwischen Humanalbumin, Humanalbumin mit Antihistaminikaprophylaxe und Ringerlösung resultierte bezüglich der Mortalität im Gleichstand. Bemerkenswert war, daß die Überlebenszeiten unter Antihistaminikaprophylaxe nicht-signifikant leicht verlängert waren gegenüber denen ohne Antihistaminikaprophylaxe. Einen eindeutigen signifikanten Unterschied in Bezug auf Mortalität und mittlerer Überlebenszeit konnte zusammenfassend in keiner der Gruppen festgestellt werden. Nichtsdestotrotz ist eine Histaminausschüttung unter Volumensubstitution evident (Celik 2001) und der daraus resultierende immunmodulierende Effekt ist anzunehmen, jedoch in unseren Versuchen nicht zu reproduzieren gewesen.

Ein besonderes Augenmerk sollte auf die Tiere, die lediglich mit Ringer behandelt wurden, gerichtet werden. Vergleicht man nämlich die Mortalitätsraten zwischen den einzelnen Versuchsreihen, so ist festzustellen, dass die Ergebnisse übereinstimmten – ein gutes Zeichen dafür dass unter standardisierten Bedingungen gearbeitet wurde. Somit sind diese Ergebnisse sicher reproduzierbar. Dies erklärt auch den hohen Qualitätsstandard des CMRT-Konzepts.

5.4. Schlussfolgerung

Entsprechend der oben diskutierten Ergebnisse und in Zusammenschau der Datenlage kommt man zu folgender Konklusion:

Mit Hilfe des in diesem Studiendesign benutzten Tiermodells (CMRT) konnten wir die derzeitige Datenlage bezüglich des Einsatzes verschiedener Volumensubstitutionsmittel bestätigen. Keines der benutzten Volumenersatzmittel weist einen signifikanten Vorteil auf.

In Anlehnung an die Darstellung der CMRT kommen wir an einen neuen Vorteil, nämlich dass es uns nun auch gelungen ist in kontroverser Fragestellung mit diesem Tiermodell klinische Ergebnisse zu verifizieren. Somit sind CMRT s nicht

nur für die Vorbereitung von größeren Studien bedeutend, sondern nun auch in der Bestätigung bzw. Überprüfung klinischer Sachverhalte.

Vergleicht man unsere Ergebnisse mit den aktuell durchgeführten Reviews der Chochrane Collaboration (Alderson 2004, Roberts 2005, Bunn et al 2003) die den Einsatz von Albumin im Vergleich zu kristalloiden Lösungen bei schwer kranken Patienten untersuchen, so ist es unsererseits nicht verwunderlich, dass Albumin keinen Benefit bezüglich der Mortalität aufweist.

Schwerwiegende Folgen werden die Ergebnisse auf den zukünftigen Einsatz von Albumin haben, da es aufgrund der enormen Kosten in unserer heutigen Zeit der Ressourcenknappheit langsam, aber sicher seine Existenzberechtigung verliert. Dass die sog. „Albumin-Industrie“ kürzlich ein internationales „promotion program“ mit einem Fördervolumen von 2,2 Mio. US-Dollar aufgelegt hat, ist somit nicht verwunderlich (Yamey 2000).

Derzeit betragen die Kosten für 500 ml 5%-ige Humanalbuminlösung etwa 50 € und für 100 ml einer 20%-igen Humanalbuminlösung etwa 60€ (Zander et al 2005), somit sind die Kosten mit etwa 20fach höher festzulegen als im Vergleich zu gängigen kristalloiden Lösungen (Dieterich 2001).

Gerade die in Australien und Neuseeland groß angelegte Vergleichsstudie an 7000 ICU-Patienten („The Saline versus Albumin Fluid Evaluation“ = SAFE) stellte vor kurzem ihre ernüchternden Ergebnisse vor, die erneut keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Outcomes (28-Tage Mortalität) aufwies (Finfer et al 2004). Innerhalb der SAFE-Studie wurden 4%-ige Humanalbuminlösung und NaCl 0,9% miteinander verglichen, der Outcome war identisch.

Zahlreiche weitere Studien und Meta-Analysen bekräftigen die Ergebnisse (Alderson 2002, Wilkes 2001)

Andererseits müssten Untersuchungen durchgeführt werden, ob man Kriterien etablieren kann, die lediglich spezielle Patientengruppen von dem Einsatz von Albumin profitieren lassen. Hier sind insbesondere die Administration von Humanalbumin innerhalb der Neonatologie, im Rahmen von Lebertransplantation, Verbrennungsverletzungen, bei Schwängern, bei

kompensierter Niereninsuffizienz und bei erfolgter Ascitespunktion zu nennen (Zander et al. 2005).

Und wenn bedacht wird, daß der erste dokumentierte Einsatz einer Humanalbuminlösung um die Jahreswende 1941/1942 kurz nach dem Angriff auf Pearl Harbor (08.12.1941) erfolgt ist, und somit das Humanalbumin (bisher jedenfalls) eine sehr lange geschichtliche Halbwertszeit hat, ist man diesem Volumenersatzmittel wenigstens diese Spezifizierung des Einsatzgebietes schuldig (List 2001).

In einer weiteren Arbeit von Ian Roberts 2006 (Cochrane Review) kommt man wiederum zum gleichen Schluss. Und zwar, dass keine Evidenz für eine Erniedrigung der Mortalitätsrate beim Einsatz von Kolloidalen bei schwer kranken Patienten existiert. Daher stellt der Autor den Einsatz von kolloidalen Lösungen im Rahmen der Volumensubstitution außerhalb von klinischen Studien ernsthaft in Frage.

Bestätigt wird dies erneut durch eine aktuelle (noch nicht veröffentlichte) Studie bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock, bei der die intensivste Insulintherapie mit der konventionellen Insulintherapie in Kombination mit einer Volumenersatztherapie mit Kristalloiden oder Kolloiden durchgeführt wurde (VISEP-Studie 2003 - 2006), hierbei wurde festgestellt, daß kolloidale Lösungen, in diesem speziellen Fall 10%ige Hemohes, bei mehreren Patienten zu einem Nierenversagen führte. Die Autoren sind der Ansicht, daß eine Volumentherapie ausschließlich mit Kristalloiden oder ausschließlich mit Kolloiden weder akzeptabel noch praktikabel ist (Zander et al 2007).

Bei näherer Betrachtung der Weltliteratur sind hier und da einige Arbeiten zu finden, die nicht die Mortalität als Studienendpunkt nehmen, sondern pathophysiologische Veränderungen in den Fokus nehmen, so z.B. Katrin et al, die innerhalb großer abdominal-chirurgischer Operationen feststellten, dass eine kolloidbasierte Flüssigkeitsgabe im Vergleich zur reinen kristalloiden Volumensubstitution zu höheren Sauerstoffpartialdrücken im Gewebe führten (Katrin et al 2001) mit konsekutiv verbesserte Wundheilung. Weiterhin wurde unter kristalloider Flüssigkeitsgabe eine stärkere Ausprägung von Darmwandödem und damit die Erhöhung der Gefahr von bakterieller Translokation festgestellt.

Hieraus resultierend sind vermehrte postoperative Übelkeit und Erbrechen (PONV) und Schmerzen in weiteren Arbeiten (Moretti 2003 und Wilmore 1998) beschrieben worden.

Eine einheitliche Handhabung bezüglich einer vereinheitlichten Volumentherapie ist illusorisch, wie Wölfl korrekterweise feststellt: „Hier zeigt sich eine Meinungsscheide zwischen dem amerikanischen und europäischen System.“ (Wölfl 2006).

Solange durch die großen Fachgesellschaften keine einheitliche Empfehlung ausgegeben wird, bleibt bei der breiten Masse an bestehenden alternativen Volumensubstitutionsmittel der Einsatz solcher weiterhin länder- und erfahrungsspezifisch.

Notwendige Folge dieser Situation ist die zunehmend eingenommene Haltung des kombinierten („balancierten“) Einsatzes von Kolloiden und Kristalloiden (Von Bormann 2000, Grocott 2002, Kohler 2007).

Aus der ganzen Aneinanderreihung von Fakten ist natürlich nicht außer Acht zu lassen, dass menschliche Defizite auch eine gewichtige Rolle an der unterschiedlichen Handhabung verantwortlich sind. Hierzu wurden Untersuchungen angestellt, warum es zu menschlichen Irrtümern kommt (Gerlach 2006):

1. das einfache Vergessen von Fakten
2. die Überlastung mit komplexen Umgebungsfaktoren
3. die Varianz täglicher Abläufe.

Leider sind Irrtümer Bestandteil unserer täglichen, ärztlichen Arbeit, die aber durch entsprechende Standards und Empfehlungen auf ein Minimum reduziert werden können.

Kurz gefasst: Die derzeitige Datenlage unterstützt keines der beiden zur Verfügung stehenden Volumensubstitutionsmittel bezüglich eines therapeutischen Vorteils im Rahmen eines septischen Krankheitsgeschehens. In Einzelarbeiten werden zwar theoretische Vorteile für die jeweiligen Präparate herausgestellt,

jedoch verbleiben diese ohne Konsequenz bezüglich der Mortalität und im Hinblick auf das Gesamtgeschehen.

Bezugnehmend auf die Ergebnisse unserer Arbeit ist hervorzuheben, dass das Konzept des CMRT die klinische Realität im Tierexperiment reproduzieren kann.

6. Zusammenfassung

Basierend auf der 1998 im British Medical Journal veröffentlichten systematischen Reviews der Cochrane Collaboration Group zum Thema Albumin bei schwerkranken Patienten wurde die vorliegende Arbeit begonnen. Shierhout und Roberts et al. fanden bei dieser Meta-Analyse, daß die Mortalität bei septischen („critically ill“) Patienten, die mit Albumin behandelt wurden, signifikant höher waren, als bei Patienten, die lediglich kristalloide Lösungen erhalten haben.

Damit wurde die alte Diskussion bezüglich der adäquaten Volumensubstitution neu entfacht. Die grundsätzliche und noch immer nicht gelöste Frage, ob kristalloiden oder kolloidalen Volumensubstitutionsmitteln der Vorzug gegeben werden sollte, müßte in großen, gut geplanten, randomisierten kontrollierten klinischen Studien (am besten multizentrisch) untersucht werden. Bekanntlich ist die Durchführung solcher Studien zeit- und kostenaufwendig, so daß wir dieser Frage im Tierversuch innerhalb von sog. Klinik-modellierenden randomisierten Studien (CMRT = „*clinic modelling randomised trials*“) nachgingen.

Hierzu wurde in diesem bereits etablierten Tiermodell der Einfluß der folgenden Volumensubstitutionsmittel in der perioperativen abdominellen Infektion und Sepsis miteinander verglichen: Haemaccel, HES, Albumin und Ringerlösung.

Interessanterweise spiegelten unsere Ergebnisse die Situation in der Klinik wider: alle drei kolloidalen Lösungen erbrachten keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zur Ringerlösung bezüglich des Survivals. Im gleichen Zug ist die Mortalität mit ca. 50 % mit der Mortalität in der Klinik vergleichbar.

Es gibt zwei entscheidende Schlussfolgerungen aus den Ergebnissen:

1. Die Frage, welches Volumensubstitutionsmittel ist zu ersetzen durch die Aussage, dass eine Volumensubstitution stattfinden muß und dies rechtzeitig. Welches Volumensubstitutionsmittel letztlich eingesetzt wird, richtet sich in Zukunft sicherlich eher an ökonomischen Faktoren als an wissenschaftlichen.
2. Das von uns eingesetzte Tiermodell präsentiert uns die Möglichkeit, realitätsnah und kostengünstig Fragestellungen aus der Klinik im Tierversuch abzubilden.

In Hinblick auf die Zukunft ist unser Tiermodell vielfältig einsetzbar insbesondere im Bereich der Sepsisforschung. Interessante Fragestellungen wären z.B. der Einsatz von drotrecogin alfa oder Immunglobulin G, deren klinischer Einsatz derzeit kritisch diskutiert wird.

6. Literaturverzeichnis

Alderson P, Bunn F, Lefebvre C, Li WP, Li L, Roberts I, Schierhout G

Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients

Cochrane database Syst Rev 2002; CD001208

Allison KP, Gosling P, Jones S et al

Randomized trial of hydroxyethyl starch versus gelatine for trauma resuscitation

J Trauma 1999; 1114 – 1121

Alving BM, Hojima Y, Pisano JJ, Mason BL, Buckingham RE, Mozen MM et al

Hypotension associated with Prekallikrein Activator (Hagemann-Factor-Fragments) in Plasma Protein fraction

N Engl J Med 1978; 299: 66 – 70

**American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine
Consensus Conference**

Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis

Crit Care Med (1992), 20: 864 – 874

Amberson WR

Blood substitutes

Biological Reviews 1937; 12: 48 – 86

Angus DC, Wax RS

Epidemiology of Sepsis: an update.

Crit Care Med 2001; 29; pp 109 – 116

Arfors KE, Buckley PB

Role of artificial colloids in rational fluid therapy

In: Tuma RF, White JV, Messmer K (eds) ;

The role of hemodilution in optimal patient care

München: Zuckerschwerdt 1989: 100 – 123

Ayala A, Perrin MM, Meldrum DR Ertel W, Caudry IH

Haemorrhage induces an increase in serum TNF which is not associated with elevated levels of endotoxin

Cytokine 1990; 2 : 170 – 174

Ayala A

Differential alterations in plasma IL 6 and TNF levels after trauma and hemorrhage

Am J Physiol 1991; 260: 167 - 171

Bauhofer A

Cytokines and the abdominal surgeon

R:G: Landes Company, Austin Texas: Schein M Wise L; 1998; 117 – 141

Bauhofer A et al

Part two : Design of the study

Granulocyte-colony stimulating factor in the prevention of postoperative infectious complications and sub-optimal recovery from operation in patients with colorectal cancer and increased preoperative risk (ASA 3 and 4)

Protocol for a controlled clinical trial developed by consensus of an International study group

Inflamm res 2001 (50): 187 - 205

Bauhofer A, Lorenz W, Celik I, Stinner B, Solovera J, Loric R

Hematopoietic cytokines, G-CSF and abdominal surgery

Cytokines and the Abdominal Surgeon, Schein M. (editor), New York, Springer, 1998, pp 117 – 141

Bellomo R

Fluid resuscitation: Colloids vs. Crystalloids

Blood Purif 2002; 20 : 306 - 315

Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF et al

Efficacy and safety of recombinant human activated Protein C for severe sepsis

Bloos F, Reinhart K

Evidenzbasierte Therapie der Sepsis

Antinfektiöse Strategien mit supportiven und adjunktiven Maßnahmen kombinieren

Kliniker 2004; 33 (6): 173 – 176

Bochud PY, Glauser MP, Calandra T

Antibiotics in sepsis

Intensive Care Med (2001) 27 : 33 – 48

Bodmann KF, Vogel F

Antimikrobielle Therapie der Sepsis

Chemother J 2001;10: 43 – 56

Bodmann KF, Graninger W

Empfehlungen zur kalkulierten parenteralen Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen

Chemotherapie Journal 2004; 13: 89 – 93

Boecker W, Denk H, Heitz P

Lehrbuch der Pathologie

Urban & Schwarzenberg 1997

Boldt J

Gibt es einen Zusammenhang zwischen einem ARDS und der Gabe von Kolloiden

Dtsch Med Wochenschr 2002; 127: 2025 - 2026

Boldt J, Suttner S, Kumle B, Hüttner I

Cost analysis of different volume replacement strategies in anaesthesia

Infus Ther Transfus Med 2000; 27: 38-43

Boldt J, Schöllhorn T, Dietrich HJ

Volumentherapie in Deutschland – eine Ist-Analyse anhand einer Fragebogenaktion

Anästhesi Intensivmed 47: 309 – 317 (2006)

Bone RC (1996)

Sir Isaak Newton, sepsis, SIRS and CARS

Crit Care Med 24:1125 -1128

Bouchon A, Facchetti F, Weigand MA Colonna M

TREM-1 amplifies inflammation and is a crucial mediator of septic shock

Nature (2001) 410: 1103 – 1107

Brun Buisson C, Doyon F, Carlet J et al.

Incidence, risk factors and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis

JAMA 1995; 274, 968 – 974

Bryskier A

Gerhard Johannes Paul Domagk

Chemotherapie Journal 2003 4 :97 – 105

Calandra T, Echtenacher B, Roy DL et al

Protection from septic shock by neutralisation of macrophage migration inhibitory factor

Nat Med 2000; 6: 164 – 170

Celik I et al

Clinic modelling randomised trials (CMRT's) in animals as a new intermediate between biological experiments and randomised clinical trials: Application to histamine prophylaxis in anaesthesia and surgery

Inflamm Res 1998; 47: 66 – 68

Celik I, Nies C, Lorenz W, Sitter H, Krack W, Krckrügge D, Krömer JH, Rothmund M

Influence of histamine H1 + H2 receptor antagonists on abdominal infections following minimally invasive versus conventional surgery: studies in large samples of rats following the new concept of clinic modelling randomised trials (CMRT)

Inflamm res (Suppl 1) 1999: 51 - 52

Celik I, Junge A, Krueger A, Seitz S, Brueck E, Gotzen L, Lorenz W

Influence of antibiotic prophylaxis on perioperativ risk in traumatology with the new concept of clinical modelling randomised trials in animals

Br J Surg 2000; 87: 949

Celik I, Duda D, Stinner B, Gajek H, Lorenz W

Evaluation of early and late histamine release by three standard volume substitutes

Critical Care 2001, Suppl 1 : p117

Celik I, Duda D, Stinner B, Kimura K, Gajek H, Lorenz W

Early and late histamine release induced by albumin, hetastarch and polygeline: some unexpected findings

Inflamm res 2003; 52: 408 - 416

Choi PT, Yip G, Quiononez LG, Cook DJ (1999)

Crystalloids vs. colloids in fluid resuscitation: a systematic review.

Crit Care Med; 27: 200 – 10

Cone A

The use of colloids in clinical practice

Br J Hosp Med 1995 ; 54 : 155-159

Cook D, Guyatt G

Colloid use for fluid resuscitation: evidence and spin

Ann Intern Med 2001;135:205 - 208

De Jonge E, Levi M, Berends F, van der Emde et al

Impaired haemostasis by intravenous administration of a gelatine-based plasma expander in human subjects

Thromb Haemost 1998; 79: 286 – 290

Deitch EA

Animal models of sepsis and shock: A review and lesson learned

Shock 1998 1 – 11

Dieterich HJ

Kristalloide versus Kolloide – A never ending story?

Anaesthesist 2001; 50: 432 – 435

Dieterich HJ

Kolloide in der Intensivmedizin

Anästhesist 2001; 50: 54 - 68

Dieterich HJ, Kraft D, Sirtl C et al

Hydroxyethyl starch antibodies in human – incidence and clinical relevance.

Anaesthet Analg 1998; 86: 1123 – 1126

Drobin D, Hahn RG

Volume kinetics of Ringer's solution in hypovolemic volunteers
Anaesthesiology 1999; 90: 81 –91

Eichhorn V, Reuter DA, Goetz AE

Volumenersatztherapie – Pharmakotherapie
Intensivmedizin up2date 2; 2006, DOI 10.1055

Entholzner EK, Mielke LL, Calatzis AN

Coagulation effects of a recently developed hydroxyethyl starch (HES 130/0,4) compared to hydroxyethyl starch with higher molecular weight
Acta Anaesthesiol Scand 2001; 44: 1116 -1121

Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, myburgh J, Norton R

A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit
N Engl J Med 2004; 350: 2247

Fry DE, Pearlstein L, Fulton RL, Polk HC

Multiple system organ failure: the role of uncontrolled infection
Arch Surg (1980) 115: 136 – 140

Gerlach H, Toussaint S

Sepsistherapie – Warum change management die Letalität der Sepsis senken kann
Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 2006; 10: 614 - 623

Goerig M

Die Anfänge der Volumentherapie
Anaesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 2001; 36: 71 – 75

Grocott MPW, Hamilton MA

Resuscitation fluids

Vox sanguinis 2002, 82, 1 - 8

Hankeln KB, Beez M et al

Haemodynamic and oxygen transport correlates of various volume substitutes
in critically ill patients with various aetiologies of haemodynamic instability

Int J Intensive care 1998; 5 (8-14)

Hinkelbein J, Viergutz T, Genzwürker H

Volumenerstztherapie in der Notfallmedizin

Der Notarzt 2006; 22: 79 - 87

International Sepsis Forum

Practical recommendations for the management of patients with severe sepsis
and septic shock

Intensive Care Med 2001; 27/14 (suppl); 1- 134

Junge A, Seitz S, Krueger A, Brueck A, Gotzen L, Lorenz W, Celik I

Influence of antibiotic prophylaxis on mortality and perioperative histamine
release in trauma: experiments with clinic modelling randomised trials in
animals

Inflamm res, Supplement 1, 2002; 52: 27 – 28

Junge A, Celik I, Krueger A Seitz S, Gotzen L, Lorenz W

Klinik-modellierende randomisierte Studien (CMRT: Clinic modelling
randomised trial) am Tier als neues Konzept in der Unfallchirurgie am
Beispiel eines hämorrhagischen Schockmodells der Ratte zur Erforschung des
perioperativen Risikos

Der Unfallchirurg (Hrsg. P Hertel und KH Rehm) 1999; 275: 89 – 90

Kapiotis S, Quehenberger P, Eichler HG et al

Effect of hydroxyethyl starch on the activity of blood coagulation and fibrinolysis in healthy volunteers: Comparison with albumin
Crit Care Med 1994; 22: 606-612

Katrin L, Boldt J, Suttner S

Colloids versus Crystalloids and tissue oxygen tension in patients undergoing major abdominal surgery
Anesthesiology 2001; 93: 405 – 409

Kimme P, Jannsen B, Ledin T, Gupta A, Vegfors M

High incidence of large doses of hydroxyethyl starch (HES) infusions
Acta Anaesthesiol Scand 2001; 45 : 686 - 689

Kohler P

Kristalloide oder Kolloide als Volumenersatz – besteht heute Einigkeit?
Makro- und Mikrozirkulation (HAES-infu) 2006 (28) 2: 5 – 9

Konler P

Up to Date, nicht nur beim Ileus
Makro- und Mikrozirkulation (HAES-infu) 2007 (29) 5 - 6

Kreimeier U

Volumen – was bringt uns das neue Millennium?
Anaesthesist 2001; 50: 429 – 431

Kreimeier U, Christ F, Frey L, O. Habler, Thoel M, Welte M, Zwissler, Peter K

Small-volume resuscitation for hypovolemic shock. Concept, experimental and Clinical results
Anaesthesist 1997; 46: 309 – 328

Kreimeier U, Meßmer K

Prähospitale Flüssigkeitstherapie
Anaesthesist 1996 ; 45 : 884 – 899

Kreimeier U, Peter K, Meßmer K

Small volume – large benefit?
Anaesthesist 2001, 50: 442 – 449

Kreimeier U, Prückner S

Volumentherapie bei Hypovolämie und Schock
Notfall und Rettungsmedizin 1998 , 1 ; 119 - 129

Kroenecker H, Sander J

Bemerkung über lebensrettende Transfusionen mit anorganischer Salzlösung
bei Hunden
Berl Klin Wochenschr 1879; 16: 767

Latta T

Malignant Cholera
Lancet 1831; 2 : 274

Laubenthal H

BSE und Heparin- bzw. Gelatinepräparate
Anästhesist 1997; 46: 253 – 254

Laxenaire MC, Carpentier C, Feldmann L

Anaphylactoid reactions to colloid plasma substitute: frequency, risk factors
mechanisms
Ann Fr Anest Reanim 1994; 13: 301 – 10

List WF

Albumin, der erste Blutersatz
Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 2001 36 Suppl 2, 76 -78

Lorenz W, Reimund KP, Weitzel F, Celik I, Kurnatowski M, Schneider C, Neumann K, Sitter H, Rothmund M

Granulocyte colony-stimulating factor prophylaxis before operation protects against lethal consequences of postoperative peritonitis
Surgery, 1994, Vol. 116, No. 5 , pp 925 – 934

Lorenz W et al

Part one: rationale and hypothesis
Granulocyte-colony stimulating factor in the prevention of postoperative infectious complications and sub-optimal recovery from operation in patients with colorectal cancer and increased preoperative risk (ASA 3 and 4)
Protocol for a controlled clinical trial developed by consensus of an International study group
Inflamm res 2001 (50): 112 - 122

Meehan TP et al.

Quality of care, process and outcomes in elderly patients with pneumonia
JAMA (1997) 278; 2080 – 2084

Moerer O, Schmid A, Hofmann M et al

Direct costs of severe sepsis in three German intensive care units based on retrospective electronic patient record analysis of resource use
Intensive Care Med 2002; 28 (10): 1440 – 1446

Moretti EW, Robertson KM, ElMoalem H, Gan TJ

Intraoperative colloid administration reduces postoperative nausea and vomiting and improves postoperative outcomes compared with crystalloid administration
Anaesth Analg 2003; 96: 611 - 617

Müller-Werdan U

Septischer Schock und SIRS – Therapie
Dtsch Med Wochenschr 2003; 128: 2372- 2376

Nakayama S, Sibley L, Gunther RA, Holcroft JW, Kramer GC

Small volume resuscitation with hypertonic saline (2,400 mmOsm/l) during hemorrhagic shock

Circ Shock 1984; 13: 149 - 159

Natanson C, Danner RL, Reilly JM et al

Antibiotics versus cardiovascular support in a canine model of human septic shock

Am J Physiol 1990; 259: H1440 – H1447

Nolan (1999)

Fluid replacement

Br Med Bull; 55: 821 – 843

Neugebauer E, Rixen D, Lorenz W

Histamin in septic / endotoxik shock

Handbook of Mediators in septic shock, Neugebauer E, Holaday JW (Eds.), Boca Raton, FL, CRC Press, 1993, Chapter 3, pp 51 – 126

Pilz G, Werdan K

Scores für Multiorgandysfunktion und Multiorganversagen

Internist 39: 502 – 508

Price J, Sear J, Venn R

Perioperative fluid optimization following proximal femoral fracture

Cochrane Database of systematic Reviews; 1 , 2003

Reimann S, Szépfalusi Z, Kraft D, Luger T, Metze D

Hydroxyäthylstärke-Speicherung in der Haut unter besonderer

Berücksichtigung des Hydroxyäthylstärke-assoziierten Juckreizes

Dtsch Med Wschr 2000; 125: 280 –285

Ring J, Messmer K

Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes

Lancet 1977, 1 : 466 – 469

Ringer S

Regarding the action of hydrate of soda of ammonia, and hydrate of potash on the ventricle of the frogs heart.

J Physiol 1882; 3: 195 – 202 (Reproduction 1952)

Ringer S

Concerning the influence exerted by each of the constituents of the blood on the concentration of the ventricle

J Physiol 1882; 3: 380 – 393 (Reproduction 1952)

Ringer S

Regarding the influence of the organic constituents of the blood on the contractility of the ventricle

J Physiol 1885; 6: 361 – 381 (Reproduction 1952)

Riesbeck K, Gullberg M, Forsgren A

Evidence that the antibiotic ciprofloxacin counteracts cyclosporine-dependant suppression of cytokine production

Transplantation, 1994, Vol.57, No.2, pp 267-272

Riesbeck K, Sigvardsson M, Leanderson T, Forsgren A

Superinduction of Cytokine Gene Transcription by Ciprofloxacin

J. Immunology, 1994, Vol 153, pp 343 – 352

Rivers E, , Nguyen B, Havstad S

Early goal directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock

New Engl J Med 345; 1368 - 1377

Sayek I

Animal models for intra-abdominal infection

Hepato-Gastroenterology, 1997, Vol. 44, pp 923 – 926

Schottmüller H

Wesen und Behandlung der Sepsis

Verh Dtsch Ges Inn Med (1914); 31, 257

Schierhout G, Roberts I (1998)

Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solutions in critically ill patients: a systematic review of randomised trials BMJ 316: 961 – 964

Shortgen F, Lacherade JC, Bruneel F, Cattaneo I, Hemery F, Lemaire F, Brochard L.

Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: a multicenter randomised study

The Lancet 2001; 357: 911 - 916

Schuster HP, Werdan K

Intensivtherapie bei Sepsis und Multiorganversagen

Springer Verlag Berlin Heidelberg 1999; S.17

Shenep JL, Morgan KA

Kinetics of endotoxin release during antibiotic Therapy for experimental gram-negative bacterial sepsis

J Infect Dis (1984) 150 : 380 – 388

Shulman B

Current drug treatment of Sepsis

Hospital Pharmacist 2002, 9: 97 - 101

Starling EH

On the absorption of fluids from the connective tissue spaces

J Physiol 1895/96; 19; 312 – 326

Stinner B et al

Part three: individual patient, complication algorithm and quality management

Granulocyte-colony stimulating factor in the prevention of postoperative infectious complications and sub-optimal recovery from operation in patients with colorectal cancer and increased preoperative risk (ASA 3 and 4)

Protocol for a controlled clinical trial developed by consensus of an International study group

Inflamm res 2001 (50): 233 – 248

Stylianos S, Wakabayashi G, Gelafand JA, Harris BH

Experimental hemorrhage and blunt trauma do not increase circulating tumor necrosis factor

J Trauma 1991; 31 : 1063 - 1067

Tabuchi N, De Haan J, Huet RCGG, Boonstra PW, Van Oeveren W

Gelatine use impairs platelet adhesion during cardiac surgery

Thromb Haemost 1995; 74:1447 - 1451

Thomas L, Jöhr M

Choc hémorragique

Schweiz Med Forum 2004; 4: 158 – 164

Valles J, Leon C, Alvarez-Lerma F

Nosocomial bacteremia in critically ill patients: a multicenter study evaluating epidemiology and prognosis. Spanish Collaborative Group for Infection in Intensive Care Units of Sociedad Espanola de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias (SEMIUC)

Clin Infect Dis (1997) 24 ; 387 – 395

**Van der Linden P, Schmartz D, De Groote F, Mathieu N., Willaert P,
Rausin I, Vincent JL**

Critical hemoglobin concentration in anaesthetised dogs: comparison of two
plasma substitutes
British Journal of Anaesthesia 1998; 81: 556 – 562

Van Vlem B, Vanholder R, De Paepe P, Vogalaers D, Ringoir S

Immunomodulating Effects of Antibiotics: Literature Review
Infection, 1996, Vol.24, No. 4, pp 275 – 291

Velanovich V

Crytalloid versus colloid fluid resuscitation: a meta-analysis of mortality
Surgery 1989; 105: 65 –71

Von Bormann B, Weiler J

Volumensubstitution in der operativen Medizin
MedInfo-online de 04/2000

Wahl HG, Herzum I, Renz H

Sepsis und Sepsismarker – Update
J Lab Med 2003; 27 (11/12); 431 – 439

Wang H, Bloom O, Zhang M et al

HMG-1 as a late mediator of endotoxin lethality in mice
Scienceo 1999;285: 248 – 251

Wiebecke D., Fischer K, Keil G, Leibling R, Reissigl H, Stangel W

Zur Geschichte der Transfusionsmedizin in der ersten Hälfte des 20.
Jahrhunderts (unter besonderer Berücksichtigung ihrer Entwicklung in
Deutschland)
Transfus Med Hemother 2004; 31 (suppl 2); 12 – 31

Wilmore DW, Smith RJ, O'Dwyer ST

The gut: a central organ following surgical stress

Surgery 1988; 104: 917 – 923

Weigand MA, Bardenheuer HJ, Böttiger BW

Klinisches Management bei Patienten mit Sepsis

Anaesthesist 2003 52: 3 – 22

Weigand MA, Snyder-Ramos SA, Mollers AG et al

Inhaled nitric oxide does not enhance lipid peroxidation in patients with acute respiratory distress syndrome

Crit Care Med 28: 3429-3435

Wheeler A, Bernard GR

Current concepts: treating patients with severe sepsis

N Engl J Med 1999 340: 207 – 214

Wichmann MW, Ayala A, Chaudry IH

Severe depression of host immune functions following closed-bone fracture, soft tissue trauma and hemorrhagic shock

Crit Care Med 1998; 26, 1372 - 1378

Wilkes M, Navickis RJ

Patient survival after human albumin administration

Ann Intern Med 2001; 235: 149 – 164

Wilkes NJ, Woolf R, Mutch M

The effects of balanced versus saline-based hetastarch and crystalloid solutions on acid-base and electrolyte status and gastric mucosal perfusion in elderly surgical patients

Anaesth Analg 2001; 93: 811 – 816

Wölfl CG, Wentzensen A, Zimmermann G

Aktuelle Standards der Volumentherapie beim Traumapatienten

Trauma Berufskrankh 2007; 10 : 1 – 4

Yamey G

Albumin industry launches global promotion

BMJ 2000 320 : 533

**Zander R, Adams HA, Boldt J, Hiesmayr MJ, Meiwe-Hellmann, Spahn DR,
Standl T**

Forderungen und Erwartungen an einen optimalen Volumenersatz

Anästhesiol Intensivmed Niotfallmed Schmerzther 2005; 40: 701 – 719

Zander R, Boldt J, Engelmann L, Mertzlufft F, Sirtl C, Stuttmann R

Studienprotokoll der VISEP-Studie (Eine kritische Stellungnahme)

Anaesthesist 2007; 56: 71 - 77

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Sepsisstadien nach BONE

Abbildung 2: Ausschnitt der chemischen Struktur von HES mit variablem Substitutionsmuster

Abbildung 3: Nebenwirkungsprofile einzelner kolloidaler Lösungen im Vergleich

Abbildung 4: Verschiedene Kolloide im Marktvergleich

Abbildung 5: Signaltransduktionswege des Histamin

Abbildung 6: Verschiedene physiologische Wirkungen des Histamins

Abbildung 7: Wechselwirkungen zwischen Histamin und Zytokinen

Abbildung 8: Flussdiagramm zum Versuchsdesign

Abbildung 9: Versuchsprotokoll

Abbildung 10: Vergleich der Überlebensraten zwischen Haemaccel und Ringerlösung

Abbildung 11: Vergleich der mittleren Überlebenszeiten zwischen Haemaccel und Ringer

Abbildung 12: Vergleich der Überlebensraten zwischen HES und Ringerlösung

Abbildung 13: Vergleich der mittleren Überlebenszeiten zwischen HES und Ringer

Abbildung 14: Vergleich der Überlebensraten zwischen HA und Ringerlösung

Abbildung 15: Vergleich der mittleren Überlebenszeiten zwischen HA und Ringer

Abbildung 16: Vergleich des Survival zwischen HA, HA und Antihistaminika und Ringer

Abbildung 17: Vergleich der mittleren Überlebenszeit zwischen HA, HA und Antihistaminika und Ringerlösung

9. Anhang

9.1 Curriculum vitae

Persönliche Daten

Name	Selim Sevinc
Anschrift	Schwanallee 10 a, D-35037 Marburg
Telefon	06421/686137
Geburtsdatum	19.10.1976
Geburtsort	Siegen (NRW)
Familienstand	Verheiratet mit Müserref Sevinc
Nationalität	Deutsch

Schulen

1983 – 1987	Von Bodelschwingh Grundschule in Kreuztal-Buschhütten (NRW)
1987 – 1996	Friedrich Flick Gymnasium in Kreuztal (NRW)
1996	Allgemeine Hochschulreife

Ausbildung

1996	Immatrikulation Philipps-Universität Marburg
1999	Ärztliche Vorprüfung
2000	1. Staatsexamen
2002	2. Staatsexamen
2002 – 2003	Praktisches Jahr: HNO, Innere Medizin (Hämatologie/Onkologie/Kardiologie), Allgemein- und Unfallchirurgie an den Kliniken der Philipps-Universität Marburg
2003	3. Staatsexamen
2003	Arzt im Praktikum in der Klinik für Urologie und Kinderurologie, Uni-Klinikum Marburg
Seit 2004	Assistenzarzt in der Klinik für Urologie und Kinderurologie, Uni-Klinikum Marburg

9.2 Verzeichnis der akademischen Lehrer

Arnold, Aumüller, Barth, Baum, Basler, Beyer, Celik, Christiansen, Czubayko, Daut, Doss, Feuser, Griß, Gotzen, Grundmann Hasilik, Happle, Hellinger, Hesse, Hofmann, Jungclas, Kern, Klenk, Kretschmer, Krieg, Lennartz, Lippert, Lorenz, Moll, Müller, Niessing, Neubauer, Oertel, Rothmund, Schäfer, Schmidt, Seitz, Steiniger, Sundermeyer, Voigt, Weihe, Werner, Zielke

9.3 Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre hiermit ehrenwörtlich, daß ich dem Fachbereich Medizin Marburg eingereichte Arbeit mit dem Titel:

Einfluß der perioperativen Volumensubstitution auf den Verlauf
postoperativer Infektionen in klinikmodellierenden randomisierten
Studien (CMRT)

Im Institut für Theoretische Chirurgie unter Leitung von Herrn Prof. Dr. W. Lorenz und Prof. Dr. I. Celik mit Unterstützung seiner Mitarbeiter ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als der in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher in keiner in- bzw. ausländischen medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Marburg, den 02.10.2007

(Selim Sevinc)

9.4 Danksagung

Ich danke Herrn Professor Dr. med. W. Lorenz für die Überlassung des interessanten Themas.

Meinen besonderen Dank und Ehrerbietung möchte ich aussprechen gegenüber meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. I. Celik für die sehr gute Betreuung der Arbeit, sowohl während der praktischen Phase als auch bei wissenschaftlichen und persönlichen Fragen. Im Übrigen bin ich ihm aufgrund der Geduld, die er mir entgegengebracht hat, besonderen Dank schuldig. (*„Damit das Mögliche entsteht, muss immer wieder das Unmögliche versucht werden!“ – Hermann Hesse*)

Meinem Mitdoktoranden Dr. med. Oğuzkan Sürücü ist besonders aufgrund seiner ausgezeichneten, vorbildhaften, wissenschaftlichen Arbeit und Mithilfe zu danken. Weiterhin zu nennen sind: Dr. med. Antonio Krüger, Dr. med. Sebastian Seitz und Pierre Wolf.

Den übrigen Mitarbeitern des Instituts möchte ich danken für die freundliche Zusammenarbeit.

Hierbei sind insbesondere hervorzuheben Armin Demand, Ingeborg Mutschall und Kayo Kimura (Humboldt Stipendiatin), die während Ihres Aufenthaltes in Deutschland bei der Durchführung der Versuchen tatkräftig geholfen hat.

In besonderer Erinnerung habe ich den 2003 verstorbenen Herrn Dieter Künkel, der mit seiner langjährigen Erfahrung ein wenig Licht in das Dunkel meiner Laborarbeiten gebracht hat und immer ein offenes Ohr bei persönlichen Sorgen hatte.

Ausserdem möchte ich meinen Oberärzten Dres. A. Hegele, P. Olbert, Z. Varga, AJ Schrader (Klinik für Urologie und Kinderurologie, Marburg) für die besondere Unterstützung und Motivation danken.

Ich möchte meinem Vater und meiner Mutter, meiner Schwester Semra und nicht zuletzt meiner Frau Müşerref danken, ohne deren Unterstützung so vieles in meinem Leben nicht so wäre, wie es ist – nämlich schön!

